SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA

BOLLETTINO

DELLA

SEZIONE ITALIANA

VOLUME V - ANNO 1933

REDATTORI

Dott. Prof. CARLO ARNAUDI
Milano

Dott. Prof. GIORGIO DESSY
Milano

TABLE DES MATIÈRES

TABLE ANALYTIQUE

TABLE DES AUTEURS

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA
SEZIONE ITALIANA

Presidenti onorari:
Prof. Aldo Castellani – Prof. Alessandro Lustig.

Presidente:
Prof. Serafino Belfanti - Milano.

Vice Presidente: Prof. Dante De Blasi - Napoli.

Consiglieri: Prof. Domenico Carbone, Milano – Prof. Gino De Rossi, Perugia.

Segretario Generale: Prof. Azzo Azzi - Torino.

Segretari aggiunti: Prof. Carlo Arnaudi, Milano – Prof. Giorgio Dessy, Milano.

ELENCO DEI SOCI

1. – Aguilar dott. Eugenio - Via Neve Materdei 27, *Napoli.*
2. – Alessandrini prof. Alessandro - Via Palermo 58, *Roma.*
3. – Alessandrini prof. Giulio - Viale della Regina 244, *Roma.*
4. – Allaria prof. G. B. - R. Clinica Pediatrica, *Torino.*
5. – Altara prof. Ivo - Via Bologna 148, *Torino.*
6. – Andrei prof. Giuseppe - Via S. Massimo 24, *Torino.*
7. – Arnaudi prof. Carlo - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano.*
8. – Artusi dott. Carlo - Preventorio Infantile della Provincia, *Cannobbio.*
9. – Ascoli prof. Alberto - R. Scuola Superiore Veterinaria, *Milano.*
10. – Azzi prof. Azzo - R. Istituto di Batteriologia ed Immunologia, *Torino.*
11. – Azzi Marabini sig.ra Lea - Via Madama Cristina 8, *Torino.*
12. – Baj dott. Luigi - Via Cibrario 72, *Torino.*
13. – Barelli prof. Luigi - Via Visconti Venosta 5, *Milano.*
14. – Bargellini prof. Demetrio - Via Cibrario 72, *Torino.*
15. – Battaglia prof. Mario - Riviera di Chiaia 48, *Napoli.*
16. – Bedarida prof. Vittorio - Via Maria Vittoria 52, *Torino.*
17. – Belfanti prof. Serafino - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano.*
18. – Berni dott. Angiolo - Laboratorio Provinciale, *Terni.*
19. – Bernucci prof. Felice - Via Massena 47, *Torino.*
20. – Bertarelli prof. Ernesto - R. Istituto d'Igiene, *Pavia.*
21. – Bertorello dott. Alfredo - Via Principessa Jolanda 2, *Pinerolo.*
22. – Biancalana dott. Luigi - Corso Arimondi 15, *Torino.*
23. – Bianchi dott. Luigi - R. Istituto di Patologia Generale, *Pavia.*
24. – Biscella dott. Dante - *Bordolano* (*Cremona*).
25. – Bolcato prof. Virgilio - Stabilimento Eridania, *Pontelagoscuro.*
26. – Bonanno prof. Antonio - Via Vanchiglia 12, *Torino.*
27. – Bonaventura dott. Gustavo - R. Istituto Superiore Agrario, *Pisa.*
28. – Bondioli dott.ssa Myriam - Via Francesco Nullo 53, *Bergamo.*
29. – Borasio dott. Giuseppe - Stazione di Risicultura, *Vercelli.*
30. – Borra dott.ssa Eva - Via Cibrario 72, *Torino.*
31. – Bosco dott. Lorenzo - Via Bernardino Galliori 4, *Torino.*

32. – Bravo dott. Giuseppe - Via Salbertrand 19, *Torino.*
33. – Brotzu prof. Giuseppe - R. Istituto d'Igiene, *Modena.*
34. – Bruno prof. Pietro - Laboratori Ospedale Mauriziano, *Torino.*
35. – Brusa prof. Piero - Viale Piceno 60, *Milano.*
36. – Bruschettini prof. Giorgio - Piazza Savonarola 7, *Genova.*
37. – Calandra dott. Achille - Corso Garibaldi 65, *Forlì.*
38. – Calendoli prof. Enrico - Corso Umberto 179, *Napoli.*
39. – Calisti prof. Enrico - R. Istituto d'Igiene, *Perugia.*
40. – Canelli prof. Adolfo - Viale Bianca Maria 11, *Milano.*
41. – Cantani prof. Arnaldo - Via Tarsia 31, *Napoli.*
42. – Cantani prof. Francesco - Via Tarsia 31, *Napoli.*
43. – Caporale prof. Luigi - R. Clinica Chirurgica, *Torino.*
44. – Caracoy dott. Giorgio - Via S. Lucia 106, *Napoli.*
45. – Carbone prof. Domenico - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano.*
46. – Cardon dott. Giuseppe - Via Roma 3, *Livorno.*
47. – Caronia prof. Giuseppe - Salita S. Nicolò da Tolentino 1 *b*, *Roma.*
48. – Casagrandi prof. Oddo - R. Istituto d'Igiene, *Padova.*
49. – Casotti dott. Luigi - Via Roma 25, *Torino.*
50. – Cassata dott. Letterio - Via La Farina 105, *Messina.*
51. – Castelli dott. Tommaso - R. Istituto Superiore Agrario, *Perugia.*
52. – Cecchini prof. Ambrogio - Via Burigozzo 8, *Milano.*
53. – Cengia Sambo dott.ssa Maria - Via Rinaldesca 1, *Prato.*
54. – Ceppellini prof. Parinio - Via Bacchiglione 16, *Milano.*
55. – Cerruti prof. Carlo - Stazione Sperimentale per le malattie del Bestiame, *Cagliari.*
56. – Cerruti prof. Francesco Carlo - Via Bidone 37, *Torino.*
57. – Chiarotti dott. Cesare - *Cavour.*
58. – Ciaccia prof. Matteo - Via S. Teresella degli Spagnoli 52, *Napoli.*
59. – Ciaccio prof. Carmelo - Istituto di Patologia Generale, *Messina.*
60. – Ciani dott. Gabriello - Laboratorio Batteriologico Provinciale, *Grosseto.*
61. – Civolleri prof. Alberto - Corso Vittorio Emanuele 115, *Torino.*
62. – Clerici dott. Carlo - Via Donizzetti 38, *Milano.*
63. – Colendoli prof. Enrico - Via Scarlatti 81, *Napoli.*
64. – Cominotti prof. Luigi - Via Nizza 52, *Torino.*
65. – Corpaci dott. Alessandro - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano.*
66. – Cramarossa prof. Saladino - Ufficiale Sanitario, *Torino.*
67. – Crimi prof. Pasquale - Via Salute, *Portici.*
68. – Crispolti dott. Enrico - R. Clinica Ostetrica, *Perugia.*
69. – Croveri prof. Paolo - Corso G. Ferraris 90, *Torino.*
70. – Cuboni prof. Ettore - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano.*
71. – Cucco prof. Gian Pietro - Via Cibrario 72, *Torino.*
72. – Cuizza dott. Tito - Via Cibrario 72, *Torino.*
73. – Cultrero dott. Rolando - R. Stazione Sper. Industria Conserve Alimentari, *Parma.*
74. – Curzi prof. Mario - Via S. Susanna 13, *Roma.*
75. – Dalla Torre dott. Giulio - Istituto Sperimentale di Caseificio, *Caserta.*
76. – D'Antona dott. Domenico - Istituto Vaccinogeno Toscano, *Siena.*
77. – Davanzo dott. Ivo Giovanni - Via Cibrario 72, *Torino.*
78. – De Benedetti prof. Salvatore - Via Chiodo 5, *La Spezia.*
79. – De Benedetti dott. Virginio - Via Costantino Nigra, *Ivrea.*

80. – De Blasi prof. Dante - R. Istituto d'Igiene, *Napoli.*
81. – Dechigi prof. Melchiorre - R. Istituto d'Igiene, *Firenze.*
82. – De Filippis prof. Vittorio - R. Istituto di Patologia Generale, *Parma.*
83. – De Gaspari prof. Federigo - R. Istituto Superiore Veterinario, *Perugia.*
84. – Denes dott. Giulio - Laboratorio Provinciale d'Igiene, *Padova.*
85. – Denes dott.ssa Rosita - Laboratorio Provinciale d'Igiene, *Rovigo.*
86. – De Rossi prof. Gino - R. Istituto Superiore Agrario, *Perugia.*
87. – Desderi prof. Paolo - Piazza S. Martino 3, *Torino.*
88. – Dessy prof. Giorgio - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano.*
89. – De Tomasi dott. Ambrogio - Via Coronetta 18, *Milano.*
90. – Di Blasi prof. Luigi - Via Università 29, *Palermo.*
91. – Di Geronimo dott. Giuseppe - Sanatorio Emanuele Filiberto, *Cuasso al Monte.*
92. – Di Macco prof. Gennaro - R. Istituto di Patologia Generale, *Catania.*
93. – Di Mattei prof. Eugenio - R. Istituto d'Igiene, *Catania.*
94. – Di Micheli dott. Giovanni - Piazzale del Re 32, *Firenze.*
95. – Di Prinzio dott. Angelo - Corso Vittorio Emanuele 87, *Roma.*
96. – Dolfini dott. Giulio - R. Istituto di Patologia Generale, *Padova.*
97. – Donadei prof. Giovanni - Via Cavour 6, *Torino.*
98. – D'Onofrio dott. Nino - *Atessa.*
99. – Einaudi dott. Mario - Via Belfiore 5, *Torino.*
100. – Falchi prof. Giorgio - R. Clinica Dermosifilopatica, *Sassari.*
101. – Favero dott. Emilio - Eremo di Lanzo, *Lanzo Torinese.*
102. – Favia dott. Nicola - Viale Piemonte 101, *Roma.*
103. – Favilli prof. Giovanni - R. Istituto di Patologia Generale, *Firenze.*
104. – Ficai prof. Giuseppe - Laboratorio Provinciale d'Igiene, *Arezzo.*
105. – Filippi prof. Eduardo - Piazza del Duca 4, *Perugia.*
106. – Finucci prof. Valerio - Corso Principe Oddone 20, *Torino.*
107. – Finzi prof. Guido - R. Clinica Veterinaria, *Milano.*
108. – Fiorio prof. Catullo - Via Cibrario 72, *Torino.*
109. – Fiorito prof. Giuseppe - Via Musumeci 85, *Catania.*
110. – Foà dott. Amos - Via Baretti 34, *Torino.*
111. – Fontana prof. Arturo - Via Porta Palatina 1, *Torino.*
112. – Fornario prof. Giuseppe - Via Statuto 18, *Milano.*
113. – Franchini prof. Giuseppe - Istituto di Patologia Coloniale, *Bologna.*
114. – Francioli dott.ssa Maria - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano.*
115. – Franco dott. Enrico - Laboratorio Batteriologico Provinciale, *Alessandria.*
116. – Fubini sig.ra Albertina - Via Crimea 42, *Torino.*
117. – Fubini dott. Emanuele - Via Crimea 42, *Torino.*
118. – Fugazza dott.ssa Edvige - Via Sardegna 22, *Milano.*
119. – Galli prof. Giuseppe - R. Clinica Chirurgica, *Milano.*
120. – Gardella prof.ssa Eloisa - Piazza S. Anastasia 2, *Verona.*
121. – Gariazzo dott. Pietro, Via Montevecchio 17, *Torino.*
122. – Gentilucci dott. Stefano - Via del Maneggio 2, *Perugia.*
123. – Gialluca Palma dott. Armando - *Bellante* (*Teramo*).
124. – Giani dott. Pietro - Via S. Quintino 32, *Torino.*
125. – Giannone prof. Liborio - *Caltanissetta.*
126. – Gioielli prof. Felice - R. Istituto Botanico, *Padova.*
127. – Giorelli dott. Giulio - Via S. Quintino 18, *Torino.*
128. – Giudice dott. Roberto - Via Paisiello 44, *Taranto.*

129. – Gorrieri dott. Ippocrate - Via Vittorio Emanuele 199, *Firenze.*
130. – Gosio prof. Bartolomeo - Via Domus Aurea 1, *Roma.*
131. – Gronchi prof. Virgilio - Via Loredan 8, *Padova.*
132. – Grosso prof. Giacomo - Ufficiale Sanitario, *Rapallo.*
133. – Guardabassi prof. Mariano - Via Guardabassi 6, *Perugia.*
134. – Guerrini prof. Guido - Istituto di Patologia Generale, *Padova.*
135. – Herlitzka prof. Livio - R. Istituto di Fisiologia, *Torino.*
136. – Ilvento prof. Arcangelo - Laboratori della Sanità Pubblica, *Roma.*
137. – Jarach dott. Marco - Via Telesio 15, *Milano.*
138. – Jona dott. Augusto - Villa Augusta, *Brà.*
139. – Lanfranchi prof. Floriano - Via Filopanti 5, *Bologna.*
140. – La Rosa prof. Gaetano - R. Istituto d'Igiene, *Catania.*
141. – Lattes prof. Leone - R. Istituto di Medicina Legale, *Modena.*
142. – Leale prof. Giuseppe - Via Cibrario 72, *Torino.*
143. – Levi prof. Guido - Via Cibrario 72, *Torino.*
144. – Lombardo prof. Cosimo - R. Clinica Dermosifilopatica, *Pisa.*
145. – Lombardo Pellegrino prof. Paolo - R. Istituto Superiore di Magistero, *Messina.*
146. – Lopez dott.ssa Lucia - R. Scuola Agraria, *Brescia.*
147. – Lotti Darbesio sig.na Ernestina - Via Bellezia 15, *Torino.*
148. – Lusena prof. Marcello - R. Clinica Medica, *Roma.*
149. – Lusso Jona dott.ssa Amelia, *Brà.*
150. – Lustig prof. Alessandro - Via Zara 7, *Firenze.*
151. – Maggiora Vergano prof. Romano - Laboratori della Sanità Pubblica, *Roma.*
152. – Maggiora Vergano prof. Arnaldo - R. Istituto d'Igiene, *Roma.*
153. – Manfredi prof. Luigi - R. Istituto d'Igiene, *Palermo.*
154. – Mannella dott. Giovanni - Ospedale Civile, *Catanzaro.*
155. – Mannozzi Torini dott. Lorenzo - R. Istituto Superiore Agrario e Forestale, *Firenze.*
156. – Mansuino dott. Guido - Ufficiale Sanitario - *Perugia.*
157. – Marassini prof. Alberto - R. Istituto di Patologia Generale, *Parma.*
158. – Massi dott. Ulisse - Ufficiale Sanitario - *Brescia.*
159. – Mattirolo prof. Oreste - R. Istituto Botanico, *Torino.*
160. – Maymone prof. Bartolo - Via Onofrio Pavinio 11, *Roma.*
161. – Mazzetti prof. Giuseppe - R. Istituto d'Igiene, *Siena.*
162. – Mazzucchi dott. Mario - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano.*
163. – Mennonna dott. Gerardo - Via Sapienza 23, *Napoli.*
164. – Messieri prof. Albino - R. Università, *Camerino.*
165. – Meynier prof. Emilio - Via Cibrario 72, *Torino.*
166. – Mezzadroli prof. Giuseppe - R. Scuola di Chimica Industriale, *Bologna.*
167. – Mirone dott. Giuseppe - Ospedale Civile, *Biella.*
168. – Mirri prof. Adelmo - Stazione Zooprofilattica Sperimentale, *Palermo.*
169. – Molinari prof. Gennaro - Corso Vittorio Emanuele 596, *Napoli.*
170. – Montemartini prof. Luigi - R. Istituto Botanico, *Palermo.*
171. – Monti prof. Achille - R. Istituto di Anatomia Patologica, *Pavia.*
172. – Monti dott. Pier Carlo - Via Carlo Alberto 29, *Milano.*
173. – Mori prof. Nello - Piazza Bellavista, *Portici.*
174. – Morpurgo prof. Benedetto - R. Istituto di Patologia Generale, *Torino.*
175. – Muggia prof. Aldo - Corso Francia 32, *Torino.*
176. – Muller dott. Stefano - *Parabiago* (*Milano*).

177. – Mussa dott. Bandolino - Corso Stupinigi 263, *Torino*.
178. – Muzio dott. Concetto - Via Cibrario 72, *Torino*.
179. – Nastasi dott. Antonino - Ospedale Coloniale, *Tripoli*.
180. – Negro dott. Giorgetto - Via Beaumont 19, *Torino*.
181. – Neppi prof. Bice - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano*.
182. – Neri prof. Filippo - R. Istituto d'Igiene, *Firenze*.
183. – Nicoletti prof. Valerio - R. Clinica Dermosifilopatica, *Pisa*.
184. – Ninni prof. Camillo - Via Salvator Rosa 44, *Napoli*.
185. – Olivi dott. Gerolamo - Via Canova 70, *Treviso*.
186. – Orsi Battaglini dott. Emilio - Via Cavour 28, *Firenze*.
187. – Ottolenghi prof. Donato - R. Istituto d'Igiene, *Bologna*.
188. – Ottolenghi prof. Renato - Via Sacchi 58, *Torino*.
189. – Paltrinieri dott. Sebastiano - Via Filopanti 5, *Bologna*.
190. – Pampana prof. Emilio - Società delle Nazioni, *Ginevra*.
191. – Paris prof. Giulio - R. Istituto Superiore Agrario, *Perugia*.
192. – Passalacqua dott. Teodoro - R. Istituto Botanico, *Palermo*.
193. – Patanè prof. Carmelo - Ospedale Militare, *Milano*.
194. – Pauli dott. Paulo - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano*.
195. – Peglion prof. Vittorio - R. Istituto Superiore Agrario, *Bologna*.
196. – Pelanda dott.ssa Maria - Piazza S. Anastasia 2, *Verona*.
197. – Pepere prof. Alberto - R. Istituto di Anatomia Patologica, *Milano*.
198. – Pepeu prof. Francesco - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano*.
199. – Pergola prof. Mazzini - Laboratori della Sanità Pubblica, *Roma*.
200. – Perotti prof. Renato - R. Istituto Superiore Agrario, *Pisa*.
201. – Pertusio dott. Luigi - Laboratorio Provinciale d'Igiene, *Cremona*.
202. – Petragnani prof. Gianni - R. Istituto d'Igiene, *Siena*.
203. – Petri prof. Lionello - R. Istituto Superiore Agrario, *Roma*.
204. – Peyronel prof. B. - R. Istituto Superiore Agrario, *Firenze*.
205. – Picininni prof. Francesco - Medico Provinciale - *Milano*.
206. – Piccioli dott. Annibale - Via C. Caporali 7, *Perugia*.
207. – Polettini prof. Bruno - R. Istituto di Patologia Generale, *Modena*.
208. – Pollacci prof. Gino - R. Istituto Botanico, *Pavia*.
209. – Pollone sig. Eugenio - Via Cibrario 72, *Torino*.
210. – Polverini prof. Giovanni - Ospedale Contagiosi, *Dergano* (*Milano*).
211. – Ponzi dott. Ettore - Ospedale Maggiore, *Parma*.
212. – Procaccini dott. Luigi - Via Cimarosa al Vomero 69, *Napoli*.
213. – Provera dott. Piero - Via Passione 8, *Milano*.
214. – Pugnani dott. Enrico - Corso Regina Margherita 74 *bis*, *Torino*.
215. – Pulcher prof. Claudio - R. Istituto di Patologia generale, *Torino*.
216. – Puntoni prof. Vittorio - Istituto di Microbiologia, *Roma*.
217. – Rabitti dott. Pietro - Via S. Nicolò 20 *b*, *Treviso*.
218. – Racchiusa prof. Santi - Viale S. Martino 246, *Messina*.
219. – Raffaele dott. Giulio - Via Ferdinando di Savoia 3, *Roma*.
220. – Ragazzi prof. Carlo Alberto - Ufficiale Sanitario - *Milano*.
221. – Ramazzotti dott. Giulio - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano*.
222. – Ravasini dott. Giorgio - Piazza della Borsa 13, *Trieste*.
223. – Redaelli prof. Piero - R. Istituto di Anatomia Patologica, *Catania*.
224. – Reitano prof. Ugo - R. Istituto di Patologia Generale, *Roma*.
225. – Ricci dott. Francesco - *Larino* (*Campobasso*).
226. – Rigobello prof. Guido - R. Istituto d'Igiene, *Pavia*.

227. – Rigoni dott. Gino - Laboratorio Micrografico Provinciale, *Trento*.
228. – Robuschi dott. Luigi - Corso Vittorio Emanuele 25, *Padova*.
229. – Roccia dott. Bernardo - Via Garibaldi 38, *Torino*.
230. – Roggiero Guiscard dott. Pier Carlo - Corso Valentino 40, *Torino*.
231. – Rondoni prof. Piero - R. Istituto di Patologia Generale, *Milano*.
232. – Ronzani prof. Enrico - R. Istituto d'Igiene, *Milano*.
233. – Rosa dott. Bernardo - Laboratori della Sanità Pubblica, *Roma*.
234. – Rossetti dott. Celestino - Laboratorio Micrografico Provinciale, *Brescia*.
235. – Rossi prof. Giacomo - R. Istituto Superiore Agrario, *Portici*.
236. – Rutelli dott. Giovanni - Via Principe Granatelli, *Palermo*.
237. – Sabatucci dott. Mario - R. Istituto d'Igiene, *Roma*.
238. – Sacchetti dott. Mario - R. Istituto Superiore Agrario, *Bologna*.
239. – Sacerdotti prof. Cesare - R. Istituto di Patologia Generale, *Pisa*.
240. – Salvioli prof. Gaetano - R. Clinica Pediatrica, *Siena*.
241. – Samonati dott. Giuseppe - Via Fontanella Borghese 60, *Roma*.
242. – Sampietro prof. Gaetano - Viale Regina Margherita 270, *Roma*.
243. – Sanarelli prof. Giuseppe - R. Istituto d'Igiene, *Roma*.
244. – Sangiorgi prof. Giuseppe - R. Istituto d'Igiene, *Bari*.
245. – Scaffidi prof. Vittorio - R. Istituto di Patologia Generale, *Napoli*.
246. – Scalfi dott. Antonio - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano*.
247. – Scaramella dott.ssa Piera - R. Istituto Botanico, *Bologna*.
248. – Segagni dott. Siro - Via Massena 58, *Torino*.
249. – Segre dott. Giulio Vittorio - Corso Regina Margherita 93, *Torino*.
250. – Segre dott. Renato - Via Provana 1, *Torino*.
251. – Segre dott. Silvio - Piazza Carlina 8, *Torino*.
252. – Seppilli prof. Alessandro - Via Dondi dall'Orologio 1, *Padova*.
253. – Serra dott. Antonio - Sezione Zooprofilattica, *Catanzaro*.
254. – Sette Cianfanelli dott.ssa Maria - Ospedale Civile, *Ancona*.
255. – Sette prof. Nicola - Ospedale Civile, *Ancona*.
256. – Simonetti dott.ssa Rina - Via Cibrario 72, *Torino*.
257. – Sisti dott. Marco Aurelio - Ospedale Vittorio Emanuele III, *Jesi*.
258. – Solarino dott. Giuseppe - R. Istituto di Patologia Generale, *Messina*.
259. – Sollazzo prof. Germano - Via Ospedale 3, *Milano*.
260. – Stazzi prof. Pietro - Istituto Superiore di Medicina Veterinaria, *Milano*.
261. – Stropeni prof. Luigi - R. Istituto di Patologia Chirurgica, *Torino*.
262. – Taccone prof. Girolamo - Via Cappellari 4, *Milano*.
263. – Tarozzi prof. Giulio - R. Istituto di Anatomia Patologica *Bologna*.
264. – Teneff dott. Stefano - Via Stradella 104, *Torino*.
265. – Toffoletto dott. Ettore - Via Montegrappa 13, *Bologna*.
266. – Torricelli dott. Andrea - Via Giotto 23, *Firenze*.
267. – Totire Ippoliti prof. Paolo - R. Istituto d'Igiene Veterinaria, *Bologna*.
268. – Trambusti prof. Arnaldo - R. Istituto di Patologia Generale, *Genova*.
269. – Traverso prof. Giovanni - R. Istituto Superiore Agrario, *Milano*.
270. – Trivellini prof. Armando - Via Bagetti 5, *Torino*.
271. – Tron prof. Giorgio - Via Carlo Poerio 37, *Milano*.
272. – Trossarelli dott. Luigi - Corso Duca di Genova 3, *Torino*.
273. – Truffi prof. Giovanni - R. Clinica Dermosifilopatica, *Padova*.
274. – Valagussa prof. Francesco - Via Palestro 32, *Roma*.
275. – Valenti prof. Egidio - Via Paracelso 6, *Milano*.
276. – Veratti prof. Emilio - R. Istituto di Patologia Generale, *Pavia*.

277. – VERCELLANA prof. GIUSEPPE - R. Istituto di Patologia Generale, *Padova.*
278. – VERDINA prof. Carlo - Via Cibrario 72, *Torino.*
279. – VERNONI prof. GUIDO - R. Istituto di Patologia Generale, *Roma.*
280. – VERONA dott. ONORATO - R. Istituto Superiore Agrario, *Pisa.*
281. – VIGANÒ prof. LUIGI - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano.*
282. – VIVALDI dott. LIVIO - Laboratori della Sanità Pubblica, *Roma.*
283. – VOGLINO prof. PIERO - Via Saluzzo 24 *bis*, *Torino.*
284. – ZANZUCCHI prof. ANTONIO - R. Istituto Superiore di Medicina Veterinaria, *Parma.*
285. – ZAVATTARI prof. EDOARDO - R. Istituto di Fisiologia ed Anatomia Comparata, *Pavia.*
286. – ZEETTI dott. RAFFAELLO - R. Istituto d'Igiene, *Perugia.*
287. – ZIRONI prof. AMILCARE - Istituto Sieroterapico Milanese, *Milano.*
288. – ZOIA prof. LUIGI - R. Clinica Medica, *Milano.*

DESSY G. – **Recherches expérimentales sur une substance coagulante isolée du pancréas du cheval.**

Tout dernièrement BELFANTI (1) a pu isoler du pancréas de cheval et de boeuf un ferment qui a la propriété de transformer la lécithine en lysocithine: ce ferment est semblable à celui qui se trouve dans le venin de plusieurs serpents et des abeilles.

M. BELFANTI m'a proposé de rechercher si dans le pancréas de cheval et de boeuf, et éventuellement aussi dans d'autres organes, il ne se trouvait pas, outre la lécithinase en question, une coagulase.

Pour le mode d'extraction du ferment, je renvoie à la communication, citée plus haut, de BELFANTI et ARNAUDI, dont la technique d'extraction est identique à celle que j'ai adoptée.

En premier lieu, j'ai extrait la substance du pancréas de cheval, où BELFANTI avait découvert la plus forte quantité de lécithinase: la substance en question se présente comme une masse de couleur jaunâtre, légerèment alcaline, très soluble dans l'eau et beaucoup moins dans l'alcool dilué, insoluble dans l'alcool concentré et dans l'éther.

Après l'avoir hydrolysée avec de l' HCl, la solution se conserve limpide, et on n'y trouve aucune trace de choline.

Cette substance montre aussi une légère activité amylolytique, protéolytique et lipasique.

Technique des expériences.

La substance extraite du pancréas de cheval a été mise en contact avec le plasma de différents animaux, mais surtout avec celui de lapin qui se prête d'une façon particulière à ces recherches.

Le plasma a été préparé par la technique suivante: on prélève le sang dans de grands tubes paraffinées au moyen de petits tubes en verre, également paraffinés: dans chaque épruvette, on verse ensuite 5 cc. d'une solution contenant 1% d'oxalate de sodium et 0,50% de chlorure de sodium, ou bien 5 cc. de fluorure de sodium à 3%, et on y fait tomber, goutte à goutte, au moyen du petit tube de verre, paraffiné, qu'on a fait pénétrer dans la carotide, 45 cc. de sang. Après avoir mêlé rapidement le sang avec la solution, on passe à la centrifugeuse et le plasme se trouve ainsi séparé de la partie contenant les globules.

Le plasma à l'oxalate ou au fluorure se conserve limpide, et ne se coagule pas, pendant quelques jours.

---

(1) BELFANTI S. et ARNAUDI C., « Sur une lécithase du pancréas produisant la lysocithine ». *Boll. della Sez. Ital. d. Soc. Int. d. Microb.*, 1932, n. XI, pag. 399.

Voici les données des expériences de coagulation faites sur du plasme de lapin, toujours à température ordinaire. On ne put remarquer aucune différence entre le plasma à l'oxalate et celui au fluorure.

gr.	0,02	de	substance	coagulent	1	cc.	de	plasma	en	30	secondes
»	0,01	»	»	»	»	»	»	»	»	30	»
»	0,005	»	»	»	»		»	»	»	90	»
»	0,0025	»	»	»	»	»	»	»	»	90	»
»	0,001	»	»	»	»	»	»	»	»	6	minutes
»	0,0005	»	»	»	»	»	»	»	»	33	»
»	0,00025	»	»	»	»	»	»	»	»	45	»
»	0,00001	»	»	ne coagulent point, même pas après 12 heures.							

Ces données ont été obtenues au cours d'expériences faites sur le plasma de 10 lapins.

L'activité coagulante de la substance extraite du pancréas de cheval fut contrôlée aussi avec le plasma d'autres animaux.

Pour le plasma de cheval, de boeuf, de chien, cobaye et de dindon, le temps de coagulation fut beaucoup retardé (quelques minutes même pour les concentrations les plus fortes) et celle-ci ne se produisait qu'à la dose minima de 0,001 gr.

La coagulase du pancréas se demontra très active, non seulement sur le plasma, mais aussi sur le sang « in toto », à l'oxalate ou non.

Lex expériences relatées ci-dessous furent faites su 10 lapins, et la données représentent la moyenne des chiffres de ces 10 essais.

Pour le sang sans oxalate je me suis servi de tubes paraffinées du même calibre, et je prélevais le sang comme il a été décrit précédemment c'est-à-dire directement de la carotide au moyen de petits tubes paraffinés.

Voici les résultats.

gr.	0,01	de	ferment	coagulent	2	cc.	de	sang	instantanément		
»	0,005	»	»	»	»	»	»	»	»		
»	0,0025	»	»	»	»	»	»	»	»		
»	0,001	»	»	»	»	»	»	»	»		
»	0,0005	»	»	»	»	»	»	»	après	1	minute
»	0,00025	»	»	»	»	»	»	»	»	2	minutes
»	0,0001	»	»	»	»	»	»	»	»	2	»
»	0,00005	»	»	»	»	»	»	»	»	5	»
»	0,000025	»	»	»	»	»	»	»	»	6	»
»	0,00001	»	»	»	»	»	»	»	»	6	»
»	0,000005	»	»	»	»	»	»	»	»	6	»

Dans 10 tubes paraffinés de contrôle, où l'on avait remplacé le ferment par de la solution physiologique, la coagulation commença après 12 minutes.

Le ferment a montré l'activité suivante vis à vis du sang de lapin à l'oxalate ou au fluorure.

gr.	0,01	de	ferment	coagulent	2	cc.	de	sang	à	l'oxalate	en	15	secondes
»	0,005	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	30	»
»	0,0025	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	3	minutes
»	0,001	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	5	»
»	0,0005	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	14	»
»	0,00025	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	2	heures
»	0,00001	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	6	»

Nature de la substance coagulante extraite du pancréas de cheval.

Après avoir constaté que la substance extraite du pancréas de cheval possède une remarquable activité coagulante, j'ai été poussé à faire des recherches plus profondes pour mieux la caractériser.

En premier lieu, pour éviter la possibilité d'erreur due au fait que l'activité de l'extrait pancréatique pourait être en rapport avec la quantité de calcium qui y était contenue j'ai fait doser le calcium par Me. M. Francioli, docteur chimiste à notre Institut. La moyenne de plusieurs analyses donna 0,3375 gr. de calcium, comme élément, pour 100 gr. de substance.

Ayant alors fait des expériences avec des solutions de calcium (avec du $CaCl_2$) en quantités correspondantes à celles contenues dans les doses actives de substances, j'ai pu constater que la coagulation du plasma ne se produisait pas, même après plusieurs heures.

L'activité coagulante de la substance dont il est ici question, est thermolabile: elle résiste à la température de 56° au bain marie pendant une demie heure au moins; à 70° en 10 minutes, elle est en partie annihilée; elle est totalement détruite à 90°.C., en quelques instants.

À la temperature de 70° C., la solution acqueuse devient déjà trouble, et produit, à mesure que la temperature augmente, un précipité très abondant.

La filtration sur bougie retient, en partie, la substance active, en en diminuant le pouvoir coagulant d'une façon assez prononcée: le noir animal l'adsorbe totalement.

Le ferment contient du phosphore: pour me faire une idée de l'importance que pouvaient avoir les composés phosphorés dans l'activité coagulasique de la substance, j'ai procédé à sa déphosphoration.

La technique dont je me suis servi a été la suivante: on dissout la substance dans une petite quantité d'eau, de façon à avoir une solution très concentrée: ensuite, on la précipite avec de l'hydrate de baryum en excès pour provoquer la formation de phosphate de baryum insoluble. On filtre ensuite sur papier et on neutralise rapidement (pendant la fil-

tration) avec de l'acide citrique. On précipite alors la partie filtrée au moyen d'alcool à 95°, on centrifuge et on sèche. Après ce traitement le phosphore n'est plus décelable à l'analyse qualitative.

Le ferment déphosphoré se présente sous l'aspect d'une substance blanchâtre, et est moins soluble dans l'eau que lorsqu'il contient le phosphore. Voici les résultats des expériences faites avec du plasma de lapin, à l'oxalate et au fluorure.

gr.	0,01	de	ferment	déphosphoré	coagulent	1	cc.	de	plasmé	à l'instant
»	0,005	»	»	»	»	»	»	»	»	»
»	0,0025	»	»	»	»	»	»	»	»	»
»	0,001	»	»	»	»	»	»	»	»	en 30 secondes
»	0,0005	»	»	»	»	»	»	»	»	» 2 minutes
»	0,00025	»	»	»	»	»	»	»	»	» 7 »
»	0,0001	»	»	»	»	»	»	»	»	» 30 »

En général le ferment déphoshpré, même en tenant compte de sa solubilité inférieure, s'est montré plus actif que le produit phosphoré.

La filtration sur bougie modifie d'une façon négligeable l'activité du ferment déphosphoré: par le noir animal il est, au contraire, totalement adsorbé.

En ajoutant des acides ou des alcalis organiques, il est possible de modifier, dans certaines limites, le pH du ferment sans en altérer l'activité coagulante.

Pour me rendre compte de l'activité fermentative de la coagulase du pancréas de cheval par rapport à d'autres ferments coagulants, j'ai fait des expériences pour déterminer le pouvoir coagulant sur le plasme du venin de certains reptiles du genre des vipéres.

Le venin de la *Lachesis lanceolata* coagule 1 cc. de plasma de lapin, à l'oxalate, en 2 minutes, à la dose de 0,001 gr., et en 2 heures à la dose de 0,00025 gr.

Le poison de la *Daboia* a montré moins d'activité, surtout comme rapidité de coagulation, car jusqu'à la dose de 0,001 gr. il n'agit qu'aprés 1 heure de contact, et pour des doses inferieures, plusieurs heures sont nécessaires.

De même le venin de la vipère est plutôt lent: à la dose de 0,0005 il ne coagule qu'aprés 3 heures environ.

Il semble évident, en somme, que la coagulase contenue dans le venin des serpents est moins active que celle du pancréas, surtout comme rapidité de coagulation.

À ce point, il était naturel d'étudier si le ferment coagulasique pouvait être extrait, par la même technique, d'autres organes et d'autres animaux.

On fit des recherches avec du pancréas de boeuf, avec de la rate de

boeuf et de cheval, avec le sérum de sang de ces deux animaux, avec du muscle de pigeon: le ferment en question n'a pu être extrait d'aucun de ces organes.

Jl est curieux de remarquer que le ferment coagulasique est constamment accompagné par le ferment lécithinasique et que tous les essais faits pour détruire l'un d'eux, détruisent l'autre aussi en même temps: la façon de se comporter au point de vue chimique et physique des deux ferments est identique.

Il existe toutefois des organes, comme le pancréas de boeuf et peut être aussi d'autres animaux, qui semblent contenir le ferment lécithinasique et non le férment coagulasique: dans une autre communication nous reviendrons sur cette question.

Des recherches bibliographiques, il ne résulte pas que d'autres AA. aient trouvé dans le pancréas, ou bien dans d'autres organes, un ferment du type de celui dont je me suis intéressé. On connait toutefois les recherches très intéressantes de Bordet sur le cytozyme, ferment de nature lipoïdique, doué de propriétés coagulantes et qui se trouve dans les plaquettes, et dans les muscles: mais ce ferment se différencie nettemente de celui que j'ai étudié, soit par sa nature chimique, soit par sa façon d'agir.

En tous cas j'ai voulu me rendre compte personnellement du cytosyme de Bordet et je l'ai extrait du muscle de lapin en suivant la technique de cet Auteur (1).

Le cytozyme de Bordet ne coagule point directement le plasma de lapin, et, pour manifester son action, il doit contenir le sérozyme; c'est une substance de nature lipoïdique soluble dans l'alcool absolu et dans le toluol, insoluble dans l'eau; elle se comporte, en somme, vis à vis des dissolvants, d'une façon complètement opposée à la coagulase que j'ai isolée.

Pour les expériences de coagulation avec le cytozyme j'ai du préparer le sérozyme et une solution de CaCle dans de l'eau physiologique (EPCa): le cytozyme, après avoir évaporé le toluol qui le contenait en dissolution, est émulsionné à parties égales en solution physiologique; on y ajoute ensuite 0,35 cc. de EPCa et 0,15 cc. de sérozyme et on le laisse à l'étuve pendant une demie heure: enfin on y ajoute encore 0,50 cc. de plasma bioxalaté (1 volume de plasma de lapin à l'oxalate + 4 volumes d'oxalate de calcium à 2%). La coagulation se produit en quelques minutes.

Sans sérozyme, la coagulation n'a pas lieu.

---

(1) Bordet J. et Delange L., « Sur la nature du cytozyme. Recherches sur la coagulation du sang ». *Annales de l'Institut Pasteur*, vol. XXVII, 1913, pag. 341.

Il est évident que le cytozyme se différencie de la coagulase non seulement par ses propriétés chimiques mais aussi par ses propriétés biochimiques: il lui faut, en effet, l'action d'un co-ferment, le sérozyme.

Cette distinction est très importante, car ce nouveau type de ferment peut nous donner la possibilité de mieux connaitre le mécanisme de la coagulation du sang. Ce mécanisme est encore obscur: il sera aussi possible d'augmenter nos connaissances sur les applications pratiques que le ferment coagulasique du pancréas pourra avoir en physiologie et en pathologie.

En résumant: on a isolé, du pancréas de cheval, en dehors d'une lécithinase, une coagulase très active.

Cette coagulase agit « in vitro » sur le sang « in toto » et sur le plasma, soit à l'oxalate, soit au fluorure.

Elle posséde les caractéristiques des ferments.

Comme caractéristiques chimiques elle est soluble dans l'eau et dans l'alcool dilué, insoluble dans l'alcool à 95°, dans l'éther et dans le toluol: elle ne contient pas de choline, n'est pas hémolytique, et est accompagnée par d'autres ferments: lécithinase, amylase, lipase, et protéase: la coagulase n'est point liée à des composés phosphorés.

Ce nouveau ferment est thermolabile et le noir animal l'adsorbe totalement: il est filtrable sur bougie.

Une prochaine communication décrira les résultats des experiences « in vivo », et analysera les possibilités thérapeutiques du ferment en question.

Laboratoires Scientifiques de la Direction de l'Institut Sérotherapique de Milan.

PALIERI ROSA – **Sur le retour des réactions cutanèes au cours des " Endodermoréactions ".**

L'idée d'arriver à un diagnostic de localisation d'une lésion tuberculeuse au moyen d'expériences diagnostiques tuberculiniques, n'est point nouvelle.

Depuis 1916 PISANI avait observé une cuti-réaction positive sur le foyer même et négative sur les bras, où on pratiquait ordinairement la r. de Von Pirquet (1). Mais les AA. (POLLITZER, DA GRADI, etc.) qui se sont ensuite occupés de cette question, aboutirent à des conclusions discordantes et opposées.

La réaction de v. Pirquet, pour le simple diagnostic de l'existence

(1) PISANI: *La cutiréaction régionale.* (« Pathologica », avril 1916).

de lésions tuberculeuses, est un moyen de recherche peu sûr; pour la localisation du foyer elle est peut-être encore moins sûre.

L'impossibilité d'arriver à doser d'une façon parfaite la quantité de tuberculine qu'on introduit dans les solutions de continuité de la peau, entraine un grand nombre d'inconvénients; en plus, le peau elle-même se trouve dans des conditions d'inferiorité plus ou moins prononcées, soit parce qu'elle a été tailladée, soit à cause des difficultés qui empêchent de pratiquer les incisions d'une façon nette, comme extension et profondité. Si l'on considère en outre que les résultats favorables obtenus par plusieurs AA. furent infirmés par d'autres qui se servirent de tuberculine bovine en plus de celle humaine (1), on comprendre facilement comme la question qui nous intéresse se prête à des discussions très différentes et aux conclusions les plus hypothétiques.

La méthode que l'on a suivé jusqu'à ce jour pour les *cutiréactions contemporaines* dans les différentes parties du corps, ne peut aboutir qu'à des résultats peu sûrs, quelque soit le type de tuberculine dont on se sert: ceci à cause de l'action de plusieurs facteurs dont l'influence est exaltée par la dose même de la tuberculine, facteurs qui pour les raisons exposées plus haut agissent sur des points qui sont plus ou moins en des conditions d'infériorité.

Pour arriver au *diagnostic d'existence d'une lésion tuberculeuse* la méthode de MANTOUX des intradermoréactions a démontré d'être, sans exceptions, plus sensible, plus pratique et plus précise de la cutiréaction. La réaction de Mantoux n'est, en effet, qu'une simple injection intradermique, qu'on pratique généralement avec de la tuberculine à l'1°/oo au moyen d'une seringue graduée au centième de cmc.

Mais sur un certain nombre de malades que j'ai pu étudier, il m'est assez souvent arrivé d'observer que, dans les cas oû la MANTOUX ne donnait qu'une réaction faiblement positive et seulement après avoir inoculé 3/10 et même 4/10 de cmc. de tuberculine à l'1°/oo, la TRAMBUSTI ou « endodermo-réaction », qué je pratiquais en introduisant dans la peau, pour les 2/3 de la longueur d'une aiguille ordinaire de seringue qui avai été immergée jusqu'à la longueur sus dite dans de la tuberculine au 25%, était nettement positive.

Ces expériences furent faites uniquement pour arriver à un diagnostic et sur des sujets pour lesquels on ne pouvait absolument penser qu'il y eut une anergie ou une hypoergie temporaire.

À 60 fillettes de ma Section j'ai pratiqué des « endodermoréactions » avec de la tuberculine au 25% de l'I.S.M. en les faisant symètriques, dans

(1) PESTALOZZA: *Sur la cutiréaction régionnelle chez les enfants.* (« La Pediatria », fasc. 4, vol. 22, 1920).

la peau des régions apicales d'abord et ensuite de celle des bases: plus tard dans la peau des bras, dans celle des cuisses et enfin dans la peau des l'abdomen, *en laissant un certain laps de temps* entre les *différentes r. de Trambusti symétriques* et en inoculant la tuberculine humaine du côté droit et celle bovine du côté gauche.

Après « l'endodermoréaction » aux bases j'ai observé, pour un certain nombre de cas (20 filettes à peu près), le retour des réactions cutanées aux régions apicales: ensuite, pour les r. de Trambusti aux bras, aux cuisses et à l'abdomen, le retour des réactions cutanées apicales, *plus ou moins prononcées qu'aux bases* selon la gravité des lésions, leur distance du point où l'inocularion avait été pratiqué et la constitution allergique du sujet.

Il n'est pas facile d'étudier la raison qui provoque le retour des réactions cutanées, et je ne recherche pas ce but: il s'ágit très probablement d'un phénoméne du type de celui observé par PESTALOZZA au cours d'une étude sur l'*érythème noueux*. Cette affection, comme il est connu, est généralement considérée aujourd'hui, de nature tuberculeuse.

Cet A., en effet, dans un cas d'érythème noueux en période de défervescence, put remarquer que le phénomène reparaissait d'une façon bien prononcé, à la suite d'une cuti-réaction pratiquée aux bras dans le but d'établir un diagnostic (1). Au cours de la discussion qui fut fait à propos de ce cas â la *Società Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche*, CESA-BIANCHI décrivit un cas qu'il avait personnellement observé, et où un érythème noueux s'était produit après une injection de tuberculine faite dans un but thérapeutique.

Il ne m'a jamais été donné d'observer le retour ni la réapparition des réactions cutaneés aux bras ou bien aux cuisses. Les sujets que j'ai étudiés étaient atteints de lésions pulmonaires ou pleuropulmonaires, mais je pense que si des localisations extrapulmonaires se fussent présentées le traitement aurait très probablement produit des manifestations extrathoraciques semblables à celle décrites plus haut.

Je me borne, ici, à faire remarquer que sur une des fillettes qui furent traitées de la façon sus-dite, j'ai vu se former, dans la région postérieure de l'aisselle droite — zone du thorax qui n'avait point été soumise au traitement avec la tuberculine — une plaque érythémateuse semblable à celles qui se produisent lorsque la réaction cutanée reparaît et d'autres petites plaques sembleables mais moins persistantes, parsemées sur la peau du thorax. Voici, en abrégé, la description de ce cas, sur le quel je reviendrai dans une prochaine communication où il sera traité du retour des réactions cutanées au cours des « endodermoreactions ».

---

(1) PESTALOZZA: *Contribution à l'étude étiologique et histologique de l'érythème noueux.* (« Atti della Società Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche », vol. VIII, fasc. 1-2).

S. Luigia; Entrée à l'Hôpital l'11 juin 1932. Agée de 9 ans. – Poids: 25 kg. – Hauteur: 123 cm. – Périmètre du thorax: 57 cm.

Diagnostic clinique: Adénopathie trachéo-bronchiale. Lésion infiltrative active bilatérale, qui part de la région ilaire, plus répandue à droit. Signes d'une pleurésie basilaire gauche confirmés radioscopiquement.

Examen radiographique (12 juillet 1932).

L'hémi-thorax droit, dans sa partie moyenne et le inferieure, est légèrement moins développé qu'à gauche et les espaces intercostaux sont assez rapprochés.

L'ombre ilaire est plus prononcées bilatéralement. A droite cette ombre se répand jusqu'au para-ile, au parenchyme et dans une zone plutôt étroite qui suit la cours de la soissure inférieure elle arrive à la paroi latérale. En correspondance avec cette zone plus sombre il existe aussi un voile d'ombre répandu.

Le médiastin supérieur droit est agrandi et aboutit vers le haut selon une ligne plutôt marquée, tandis que vers le bras il se confond avec l'ombre ilaire.

On observe bilatéralement, aux régions sous claviculaires, des groupes de stries lympho-vasales qui arrivent aux sommets.

Le dessin de ces sommets n'est point uniforme et est plus évident que d'ordinaire.

En général le quadre radiologique de l'hémithorax droit représente celui d'une infiltration ilaire avec une extension para ilaire et parenchymateuse du processus et avec une réaction pleuritique.

On commence les « endodermoréactions » le 18 octobre 1932.

Journal Clinique. Poids: 26,400 kg. – Hauteur: 123.5 cm. – Périmètre thoracique: 60 cm.

Bien que les conditions générales se soient améliorées avec les soins d'hôpital, la thérapie du calcium et les reconstituants, le sujet n'a point changé du côté clinique et radiographique.

18 octobre 1932 (Trambusti):

Sous l'omoplate d. Humaine: +++ après 24 h.
» » g. Bovine: +++ après 24 h.

27 octobre 1932 (Trambusti):

Sommet d. Humaine: +++ après 24 h.
» g. Bovine: +++ après 24 h.

29 octobre 1932 – 48 heures après la réac. Trambusti aux sommets je remarque que les réactions cutanées sous les omoplates sont réapparms *très nettement.*

3 novembre 1932 (Trambusti):

Bras d. Humaine: ++++ après 24 h.
» g. Bovine: ++++ après 24 h.

4 novembre 1932. – Retour *très prononcé* des réactions cutanées aux bases, et *moins marqué* aux sommets.

14 novembre 1932 (Trambusti):

Cuisse d. Humaine: +++ après 24 h.
» g. Bovine: +++ après 24 h.

Retour *très marqué* des réactions cutanées aux bases et retour à peine prononcè de ces réactions aux sommets. Sur la région postérieure de l'aisselle d. une tache érythémateuse est apparue qui ressemble à celle d'un retour de réaction cutanée.

16 novembre 1932 – 48 heures à peu près après, l'« endodermoréaction » aux cuisses, d'autres taches roses sont apparues, parsemées sur la peau du dos.

18 novembre 1932. – Les faits observés le 16 novembre ont disparu.

28 novembre 1932 (Trambusti):

Abdomen: quart inf. d. Humaine +++ après 24 h.
» quart inf. g. Bovine ++++ après 24 h.

Retour des réactions cutanées aux bases.

Pendant toute cette période d'observation, la courbe de la température subit des oscillations dont on peut ne pas tenir compte: l'auscultation fit remarquer les signes d'une réaction légère du foyer.

Une Radiographie du 25 novembre 1932 confirma l'examen clinique en démontrant une augmentation du processus décrit lors de l'examen radiographique du 12 juillet 1932.

7 février 1933. – *Examen Radiographique.*

L'infiltration observée précédemment (12 juillet 1932) s'est surtout réduit à la base droite.

Le processus à type praductif est composé par des éléments beaucoup plus opaques, avec des petites calcifications, plutôt rares.

De même la réaction péri-scissurale s'est aussi réduite et la zone d'ombre devenue plus opaque.

On peut aussi remarquer que les espaces intercostaux sont plus rapprochés.

Aux deux zones sous les clavicules il y a deux grosses stries lympho-vasales. En général le quadre radiologique est celui d'une lésion à type productif avec endurcissement.

12 février 1933. – Poids: 29.500 kg. – Hauteur: 127 cm. – Périmétre du thorax: 64 cm.

L'apparition d'un plaque érythémateuse, qui ressemble par ses caractères spéciaux à celles produites par le retour des réactions cutanées, sur un point qui n'avait pas été traité avec la tuberculine, et la formation d'autres plaques semblables, parsermées et moins persistantes, sur la peau du thorax, pourrait annuler la valeur de la genèse du *phenomène que j'ai observé*, car on pourrait avec raison, « a priori » penser à des faits d'autre nature.

Mais l'étude sérieux des examens radiographiques avec l'aide du Journal Clinique de la malade, que je décrirai d'une façon plus détaillée dans ma communication complète, démontre qu'il ságit de *réactions véritablement specifiques*, pleuro-pulmonaires, que la peau, avait révélées, à la surface.

L'interprétation que je donne du phénomène trouverait un appui dans les conceptions modernes sur l'allergie tuberculeuse, que NASSO a tout dernièrement résumées d'une façon très claire dans son introduction au Cours de Clinique pédiatrique, de 1931-32.

L'éminent pédiatre s'exprime comme il suit: « d'après BESSAU l'allergie tuberculeuse aurait une base purement histogénétique et les réactions tubercoliniques seraient dues à la réaction entre les éléments cellulaires mésenchymateux à fonction spécifique (tubercolocytes) et la tuberculine, ce qui produirait la libération d'un poison phlogogène ».

« On est aujourd'hui portés à considérer les réactions tubercoliniques comme un véritable processus inflammatoire à la suite d'une disposition phlogistique particulière des tissus de l'organisme infecté pas la tuberculose, vers une excitation presque spécifique comme l'est celle de la tuberculine. RONDONI, a demontré, depuis 1914, avec des expériences personnelles, que l'influence de la tuberculine produit une augmentation des processus métaboliques et d'oxydation dans le tissu tuberculeux, et il considère que cette excitation métabolique doit être admise:

« car on est porté à admettre la réaction de la tuberculine comme une véritable phlogose allergique et elle doit, par conséquent, accompagner l'activation du mésenchyme qui se manifeste aussi histologiquement au point où a été introduite la tuberculine ».

« Il faut reconnaitre qu'aujourd'hui cette interprétation est la plus satisfaisante ou, pour le moins, la moins compromettante pour l'hyperergie tuberculinique: il faudra encore expliquer, toutefois, la raison de cette tendence phlogistique très marquèe des tissus de l'organisme infectés par la tuberculose (1) ».

---

(1) NASSO: *Problèmes diagnostiques et immunitaires pas rapport à l'allergie dans l'infection tuberculeuse.* (« La Pediatria », fasc. 1, 1 gennaio 1932).

Dans ma communication complète avec l'appui des radiographies, je présenterai la casistique que j'ai recueilli et étudiée et je décrirai une étude comparative fait avec l'*Anatuberculine Petragnani*, et donnerai plus de détails concenants l'hyperergie tuberculinique, ce que je ne puis faire ici à cause du caractère sommaire de cette communication.

Hôpital Sanatorium de la « Cassa Nazionale per le Assicurazioni Sociali » à Milan. (*Vialba*).

CARBONE D. et CANONICI O. – **Contribution à la technique de l'agglutination des spores des " Aspergillus ".**

Les Auteurs qui ont tenté l'agglutination des spores de l'*Aspergillus niger* et de l'*A. fumigatus* se sont heurtés à des difficultés, ou mieux, à l'impossibilité d'obtenir des suspensions homogènes de ces spores en solution physiologique, à cause de leur poids et, surtout, de leur enveloppe, qui ne les laisse pas se mouiller. Au cours d'une étude comparative entre différentes souches de l'*A. niger*, nous avons mis au point une technique permettant d'obtenir l'agglutination des spores. A cet effet, les spores de cultures sur milieu solide ou liquide (gélose ou bouillons acides) sont mises en suspension en solution physiologique. On centrifuge, on jette le liquide en le remplaçant par de l'acétone, on agite, puis on centrifuge de nouveau. Ce lavage à l'acétone doit être répété trois fois, en tout: après la centrifugation, on jette le liquide en laissant les spores se dessécher à l'air libre, dans le tube même. Alors on ajoute la solution physiologique en broyant les amas avec une petite baguette de verre; on filtre sur coton, de façon à éliminer les grumeaux. Cette suspension, examinée au microscope, ne doit être composée que de spores libres ou, tout au plus, réunies en groupes de deux ou de trois: dans le cas contraire, on filtre de nouveau. Alors, on place une lame propre dans une boîte de Petri ouverte, qui servira tout simplement à rendre les manipulations plus commodes. On dépose sur cette lame, avec des pipettes graduées, 0.1 cc. de la suspension des spores et 0,1 cc. de sérum à examiner, pur ou dilué. Pendant cinq ou dix minutes, on imprime à la boîte — et, de ce fait, à la lame aussi — un mouvement de balancement qui favorisera la mélange des liquides, ainsi que l'agglutination. On observera ensuite, sans couvre-objet, au microscope à petit grossissement (nous employions l'objectif 3 Koritska avec l'oculaire 12 × Busch).

Aussitôt l'agglutination obtenue, les spores se présentent réunies en amas plus ou moins larges, mais aplaitis, légers, qu'on voit se déplacer à la surface, par suite du mouvement imprimé à la préparation; dans le

cas contraire, naturellement, ces amas ne se forment pas. Cependant, il y a parfois des grumeaux, mais ils sont épais et lourds. Les préparations peuvent se conserver en les desséchant, en les fixant à la flamme, en les lavant très soigneusement avec de l'eau distillée, afin d'éliminer les cristaux de chlorure de sodium, en lavant de nouveau et en montant dans de baume. Naturellement, ces préparations à conserver sont plus nettes et plus faciles à photographier pour l'*A. niger*, qui a des spores noires et assez grosses, que pour l'*A. fumigatus;* mais ce dernier, par contre, donne des suspensions avec des spores mieux isolées, de sorte que la différence entre l'agglutination et le contrôle devient plus nette. La suspension de spores doit être toujours préparée fraichement, afin d'éviter la formation spontanée de grumeaux.

Même, comme matériel à inoculer, les spores dégraissées par l'acétone nous ont donné des résultats meilleurs que celles simplement mises en suspension en solution physiologique. Dans ce cas, nous avons fait précéder la suspension finale des spores en solution physiologique, de deux lavages avec centrifugation en solution physiologique également, afin de mieux assurer la complète élimination de toute trace d'acétone.

L'agglutination a été obtenue même avec du sérum normal, mais à des concentrations remarquablement plus fortes qu'avec les sérum spécifiques; le titre de ceux-ci n'a cependant jamais dépassé 1:120 à 1:140.

Laboratoire de Bactériologie Industrielle et Agricole de l'Institut Sérothérapique de Milan.

CUBONI E. – **Methode pour la préparation de cultures de collection.**

Lorsqu'on veut préparer les «Cultures de collection» c'est-à-dire des cultures bactériennes tuées et mises en condition d'être conservées longtemps sans que leurs caractères morphologiques typiques soient altérés, on peut tout simplement sceller à la flamme le tube contenant la culture, après l'avoir exposée pendant quelques jours aux vapeurs de formol, ou bien verser et laisser solidifier sur la culture une couche de gélose glycérinée, suivant le conseil de PRIBRAM. Le procédé qui consiste à sceller à la flamme, après la stérilisation de l'enduit et la solidification de la gélose par exposition aux vapeurs de formol, présente le risque de voir le bloc de gélose se détacher de la paroi du tube pendant les manipulations, et éventuellement même après la fermeture du tube. De plus, il peut encore arriver qu'il se forme dans la culture de l'eau de condensation, qui d'une part facilite le décollement de la gélose et d'autre part, si par

mégarde on la laisse glisser sur l'enduit cultural, peut en compromettre les caractères.

***

Le procédé que nous allons décrire, et qui est l'application d'une méthode employée depuis longtemps (Ciaccio 1903) pour la conservation des pièces anatomiques, est tout à fait simple et pratique.

Son principe consiste à remplir avec de la gélatine formolée l'éprouvette dans laquelle on a obtenu le développement de la culture sur gélose. La gélatine formolée se solidifie à froid en gardant sa transparence, et englobe, sans altérer ses caractéristiques de surface et de couleur, l'enduit cultural qui se trouve ainsi entre deux milieux solides: l'un demi-transparent (la gélose), l'autre parfaitement transparent (la gélatine formolée).

Cette dernière doit être préparée de la manière suivante: 1°) délayer au bain-Marie 100 gr. de gélatine du commerce dans 1000 cc. d'eau distillée; 2°) ajouter 500-1000 gr. de glycérine; 3°) ajouter un blanc d'oeuf battu en neige; 4°) réchauffer à l'autoclave jusqu'à 120° C.; 5°) filtrer à chaud, éventuellement dans le même autoclave; 6°) ajouter 5 cc. d'acide phénique à 1%; 7°) au moment de l'emploi, ajouter à la gélatine ainsi préparée et tièdie au bain-marie pour la liquèfier, 5% de formol du commerce. Lorsqu'on verse la gélatine formolée dans le tube contenant la culture à conserver, il faut prendre garde de le tenir quelque peu inclinée et de verser le long de la paroi qui n'est pas recouverte par la couche de gelose supportant la culture.

Il faut encore verser doucement, afin que le contact entre la gélatine fluidifiée et la culture se fasse progressivement dans chaque point de cette dernière; on évite ainsi qu'entre la gélatine et la culture restent emprisonnées des bulles d'air. Mais, en tout cas, il ne faut pas tenir grand compte de ces dernières. En faisant tourner le tube sur lui-même par des mouvementr légers, les plus volumineuse remontent à la surface de la gélatine; les plus petites se résorbent spontanément, disparaissant en quelques jours.

Il faut rappeler que la gélatine formolée demande un certain temps pour se solidifier, ce qui en facilite l'emploi. Il est recommandé de ne pas remplir les tubes jusqu'au bord, mais de laisser un espace de 1 à 2 cm. de hauteur entre la surface de la gélatine et la partie à sceller. Avant de fermer le tube, il est bon de verser à la surface de la gélatine solidifiée quelques gouttes de formol du commerce pour empêcher le développement des moisissures.

Les tubes peuvent être scellés à la flamme, ou bien bouchés avec un bouchon de liège ordinaire, rapidement plongé avant l'emploi dans le

formol du commerce. On coupe la partie du bouchon qui reste en saillie du tube, et on rend hermétique la fermeture en lutant avec un mastic quelconque.

Le mélange décrit ci après m'a donné de bons résultats:

Bitume de judée (5 parties) délayé dans 10 parties de benzine et aditionné de 5 parties de plâtre d'albâtre en poudre (gypse) et d'une petite quantité (2 ou 3 gouttes) de caoutchouc-para, qu'on peut acheter dans tous les magasins de pièces d'automobiles. On complete l'occlusion en vernissant le mastic avec un bon vernis lorsqu'il est bien sec. Les cultures conservées comme on vient de décrire, gardent intactes leur couleur et leur aspect morphologique (reliefs fissures, etc.) qu'on peut parfaitement apprécier au travers de la gélatine formolée transparente.

Laboratoires de la Direction de l'Institut Sérothérapique de Milan.

Dirett. respons.: Dr. Prof. A. Zironi   Ind. Graf. Ital. Stucchi - Milano

QUINTO CONGRESSO DELLA SEZIONE ITALIANA DELLA SOCIETA' INTERNAZ. DI MICROBIOLOGIA

PRIMAVERA 1934

La Presidenza della Sezione Italiana della Società Internazionale di Microbiologia ha fissato i temi di Relazione per il V° Congresso Nazionale che avrà luogo nella primavera del 1934.

I temi prescelti sono:

I virus filtrabili nella patologia vegetale. Relatore Prof. V. Rivera (Perugia).

Nuove vedute sulla biologia dei parassiti malarigeni. Relatore: Prof. G. Alessandrini (Roma).

Il Batteriofago. Relatore: Prof. G. Orsi (Napoli).

Sarà inoltre svolto il seguente argomento all'ordine del giorno:

Natura chimica degli antigeni e degli anticorpi. Relatore Prof. P. Rondoni (Milano).

Durante il Congresso saranno ammesse Comunicazioni, preferibilmente su argomenti di relazione. Non saranno accettate Comunicazioni aventi carattere pubblicitario.

I dattiloscritti delle Comunicazioni, in lingua italiana o francese, dovranno pervenire alla Segreteria del Congresso non più tardi del 31 gennaio 1934. Saranno inesorabilmente respinte quelle Comunicazioni che pervenissero alla Segreteria dopo tale data.

I titoli delle varie Comunicazioni saranno accettati a partire dalla pubblicazione del presente programma a tutto il 31 dicembre 1933.

Sono ammesse Comunicazioni anche da parte di studiosi stranieri.

Una seduta del Congresso sarà dedicata al Comitato Italiano per lo studio dei gruppi sanguigni, che terrà in tale occasione la sua solita riunione.

Sarà discusso il seguente tema:

I gruppi sanguigni in clinica medica. Relatore: Prof. P. Mino (Torino).

Sono accettate sull'argomento anche delle Comunicazioni, per le quali vigono le regole più sopra riferite.

La quota d'iscrizione al Congresso è fissata in Lit. 25 e dà diritto al volume degli Atti ed alle facilitazioni ferroviarie di rito.

Per ogni ulteriore informazione rivolgersi ai segretari prof. *C. Arnaudi* e prof. *G. Dessy*, via Darwin, 20 - Milano.

DE' ROSSI GINO – **La fixation de l'azote élémentaire dans le sol. IV°. Activité des Azotobacters dans le sol.**

Il est hors de doute que les Azotobacters, lorsque les conditions du milieu nutritif s'y prêtent, peuvent assimiler l'azote élémentaire. Mais la manifestation, dans le terrain, de cette activité caractéristique, n'a pas encore eu de démonstration aussi certaine que dans les milieux de culture.

Il faut, avant tout, qu'il soit démontré que la réserve de substances hydrocarbonées du sol constitue une source d'énergie suffisante pour la fonction chimiosynthétique des Azotobacters. Nous savons que ces organismes peuvent se développer abondamment, dans les cultures artificielles, aux dépens de composés ternaires comme l'acide acétique, l'acide butyrique, l'acide lactique, l'acide succinique, l'alcool éthylique, l'alcool butylique, etc., qui proviennent de la décomposition des substances végétales dans le sol (WINOGRADSKY). Mais on se demande si ces produits existent habituellement dans le sol en proportions suffisantes aux exigences énergétiques d'une fixation d'azote appréciable?

L'état actuel de nos connaissances rend impossible une réponse exacte à cette demande: il faut toutefois remarquer que dans les cultures artificielles, effectuées dans les meilleures conditions de température, d'humidité, d'aération, etc. telles qu'il est bien difficile de les rencontrer réunies dans le sol, la quantité d'azote fixée par les Azotobacters ne dépasse jamais 1/100 de l'aliment énergétique consommé, même lorsque ce dernier est le plus favorable, comme la mannite et le glucose. D'autre part, il a été constaté (DE' ROSSI) que dans la terre maintenue pendant 20 jours dans les conditions d'humidité, de température, d'aération les plus favorables, le nombre des Azotobacters subit une augmentation insignifiante et la quantité d'azote n'éprouve aucune variation; mais il suffit d'ajouter une petite quantité de mannite pour que les Azotobacters se multiplient d'une façon énorme (de 1000-2000 à plusieurs dizaines de millions par gramme de terre) et que la quantité d'azote augmente considérablement.

En second lieu, il faut considérer que si au cours des expériences de laboratoire faites avec de la terre à laquelle de la mannite a été ajoutée, l'excès de l'aliment hydrocarboné facilement assimilable favorise le développement et l'activité des Azotobacters, dans le sol, au contraire, où les matériaux énergétiques sont moins abondants et moins facilement utilisables, ces microbes doivent subir l'action des composés azotés assimilables (ammoniaque, nitrates, amino-acides). Que ces composés (comme l'affirme WINOGRADSKY) agissent en favorisant le développement de la microflore antagoniste qui empêche ou arrête totalement l'activité des

Azotobacters, ou bien que ces substances mêmes soient utilisées par les Azotobacters de préférence à l'azote élémentaire, (théorie qui est appuyée par BONAZZI, ZOOND, KOSTYTSCHEW RYSKALTSCHUK et SCHWEZOWA, BURK et LINEWEAVER, FULLER et RETTGER, CURIE), le résultat doit être le même, c'est-à-dire la suppression, ou tout au moins une forte diminution de l'activité de fixation de l'azote par les Azotobacters dans le sol.

Une troisième considération, qui jusqu'à présent a échappé à l'attention des savants, doit être faite sur le nombre très réduit d'Azotobacters que le sol contient normalement. Des recherches, déjà anciennes et seulement approximatives, et d'autres plus récentes pratiquées au moyen de méthodes exactes (WINOGRADSKY. CURIE, DE' ROSSI) ont prouvé que, en moyenne, chaque gramme de terre ne contient pas plus de 2000 Azotobacters.

Or, nous savons que les microorganismes sont toujours bien plus nombreux dans les différents milieux naturels où ils exercent leur activité. Il est connu, par exemple, qu'un gramme de moût en fermentation contient de 100 à 500 millions de saccharomycètes (DE' ROSSI); un gramme de lait acide, 200-800 millions de ferments lactiques (MIQUEL, VON FREUDENREICH); un gramme de fromage en voie de maturation, 250-4580 millions de microbes (BOCHICCHIO, ESTEN et MASON, PERCIVAL et MASON); un gramme de fumier, 250-11.600 millions de microbes (SCHEFFLER, TOTTINGHAM, LÖHNIS et SMITH). Les 5 millions de microbes décomposants contenus dans un gramme de terre bien fumée ne produisent pas plus d'1/20 de milligramme d'anhydride carbonique par 24 heures (STOKLASA).

A ces données, j'ai voulu en ajouter une autre, d'un intérêt particulier, à propos d'une activité microbienne analogue à celle des Azotobacters, c'est-à-dire l'activité azotofixatrice des bactéries des tubercules des légumineuses. J'ai soigneusement délayé, dans 40 cmc. d'eau, une trentaine de tubercules de *Vicia faba* dont le poids total était de gr. 1,44. J'ai pratiqué, avec l'appareil de Thoma-Zeiss la numération des bactéroïdes contenus dans cette suspension. La recherche, qui présentait de sérieuses garanties d'exactitude parce que les cellules microbiennes se montraient bien isolées et distribuées d'une façon uniforme dans le liquide, a donné un total de 8.400.000.000.Sur cette donnée, et en tenant compte des recherches de MATTIROLO, qui sur 53 plantes de fèves mûres (dont les tubercules ne s'étaient point vidés, comme il arrive au moment de la maturation de la semence, mais s'étaient conservés bien pleins et riches en tissu bactéroïde, car on avait eu la précaution d'enlever les fleurs) a pesé 150,7 gr. de tubercules, soit 2,84 gr. par plante, on arrive à établir qu'une plante de fèves complètement développée, par

rapport aux quelques décigrammes d'azote dont elle s'est enrichie (HILTNER, DE CILLIS, BROWN et STALLINGS), porte en moyenne dans ses tubercules plus de 16.5 milliards de bactéroïdes.

Ces considérations servent à rappeler le fait que dans toutes les transformations de la matière par l'action de microorganismes, ces derniers ne produisent des effets sensibles qu'autant qu'ils se multiplient rapidement, en arrivant à des chiffres très élevées qu'on évalue par dizaines, par centaines et par milliers de millions par gramme de matériaux élaborés. Est-il donc possible que les Azotobacters, seule exception à cette règle, exercent dans le sol une action remarquable de fixation de l'azote, même en restant en très petit nombre, quelques milliers, souvent même quelques centaines, par gramme de terre?

On pourrait répondre que ces chiffres, fournis par les numérations des cultures, ne représentent pas le nombre des cellules des Azotobacters que le sol contient, mais plutôt le nombre des groupements de cellules très compacts et difficiles à désagréger dans les suspensions de terre dans l'eau, en partant desquelles on prépare les cultures: chaque colonie de ces cultures aurait son origine dans un de ces groupes. Il semble que ce soit l'opinion de WINOGRADSKY, qui, dans ses mémoires, parle souvent de la présence dans le sol de gros cocci réunis en amas très compacts, que seraient, au moins en partie, de véritables colonies d'*Azotobacter*

Mais cette objection est en contradiction avec les récentes recherches de DIANOWA et WOROSCHILOWA, qui ont démontré que les groses formes globuleuses ne sont pas du tout des Azotobacters. Il faut observer, d'autre part, que les Azotobacters présentent, dans les milieux de culture les plus différents, des colonies d'aspect variable, mais qui se dissolvent toutes facilement dans l'eau: en les agitant un peu dans ce liquide, les cellules se séparent en s'isolant, ou bien elles forment des groupes de 2 ou 4 individus. Il n'y a aucune raison de supposer que la manière de se comporter des Azotobacters du sol doive être différente. Et si l'on voulait admettre que le sol renferme les *Azotobacter* sous forme de colonies si compactes qu'il soit impossible d'en dissocier les individus en les agitant avec énergie dans l'eau pendant une demie-heure, il est évident, qu'en tamisant la terre avec 1-2% de mannite, il sera de même impossible d'altérer en aucune façon cet état d'aggrégation cellulaire. Par conséquent, en portant dans l'étuve à 30° un échantillon de terre ainsi traité, l'action favorable de l'aliment hydrocarboné devrait simplement se manifester par une augmentation du nombre des cellules de chaque groupe, sans que le nombre des colonies qu'on observe dans les cultures, augmente sensiblement.

Mais j'ai pu constater que les choses se passent d'une façon totalement différente. Je ne citerai que quelques expériences parmi celles que

j'ai faites à ce sujet. Trois échantillons de terre, soigneusement mêlés avec 2% de mannite, à l'examen en culture (numérations des colonies dévéloppées dans les milieux appropriés, ensemencés avec des suspensions de terre) ont montré respectivement 800, 990 et 2500 *Azotobacter* par gramme. Après avoir été mouillés et maintenus à 32° pendant 10-12 jours, ces mêmes échantillons présentaient, dans les cultures, de 46 à 154 millions d'Azotobacters par gramme. L'examen microscopique, pratiqué d'après la méthode de WINOGRADSKY, n'a pas permis de constater une forte augmentation du nombre ni de la grosseur des amas des grosses formes de coccus. Ces formes, par conséquent, ne peuvent pas être considérées comme le point de départ des colonies des Azotobacters.

On peut prévoir une autre objection. On pourrait supposer que le petit nombre des Azotobacters soit compensé par la continuité de leur fonction: ainsi un rendement en azote extrêmement faible, mais continuel, pourrait après un certain laps de temps constituer un bénéfice positif pour le sol. Mais il est facile de se rendre compte que ce bénéfice est bien peu de chose. Des expériences précédentes (DE' ROSSI) ont démontré que dans plusieurs échantillons de 5 gr. de terre, mêlés à 2% de mannite et maintenus dans les meilleures conditions de température et d'humidité pour le développement des Azotobacters, la quantité moyenne de ces microorganismes, qui au commencement n'était que de quelques milliers, passait après 10-12 jours à 438 millions; en même temps 0,7 mgr. d'azote avaient été fixés. En prenant comme base ces données et en évaluant à 600 Kg. par mètre carré le poids de la couche de terre où se manifeste l'activité des microorganismes (poids qui est 120.000 fois supérieur aux 5 gr. de terre qui ont servi à mes expériences), et en supposant que les Azotobacters trouvent dans le sol les conditions de température et d'humidité favorables à leur activité pendant 150 à 180 jours par an (c'est à dire pendant un laps de temps 15 fois plus long que celui des expériences), on peut calculer qu'au cours d'une année l'augmentation de la quantité d'azote d'un hectare de terrain (10.000 mq) contenant 2000 *Azotobacter* par gramme (10.000 pour 5 gr.) serait de

$$\frac{0.0007 \times 120.000 \times 15 \times 10.000 \times 10.000}{438.000.000} = 287.7 \text{ grammes}$$

Cette valeur ne représente que la 1/35-1/140ième partie des 10 à 40 Kg. d'azote dont on admet généralement qu'un hectare de terrain de fertilité normale s'enrichisse chaque année (DE' ROSSI).

Ce calcul ne prétend pas être exact; mais il est hors de doute qu'il a son intérêt comme donnée d'orientation, surtout si l'on pense qu'il admet que l'activité des Azotobacters se produit dans les conditions les plus favorables de milieu nutritif, conditions qu'il est bien difficile de

trouver réalisées dans le sol. Le chiffre qui en résulte, pour la quantité d'azote, assimilable par les Azotobacters dans le terrain, pèche certainement par excès.

Je peux enfin relater quelques observations qui démontrent que les Azotobacters sont bien peu résistants à la dessication dans la terre. Ce fait confirme une fois de plus que la couche superficielle du sol d'ordinaire ne doit renfermer qu'un petit nombre d'Azotobacters.

A 200 gr. de terre encore humide, passée plusieurs fois à travers un tamis à mailles d'un mm. pour la rendre homogène, j'ai ajouté 50 cmc. d'une suspension d'Azotobacters en solution physiologique de chlorure de sodium, préparée avec une culture de 48 heures sur plaques de silico-gel. La numération directe au compte-globules Thoma-Zeiss a montré qu'il y avait 1.400.000 cellules d'Azotobacters par cmc. de la suspension. En laissant de côté les 1200 Azotobacters par gramme que la terre contenait, le matériel qui résultait du mélange de la terre avec la suspension bactérienne devait, à peu près, contenir 280.000 Azotobacters par gramme. En réalité la numération en culture du matériel frais a démontré que 235.000 Azotobacters (capables de produire des colonies) y étaient présents, dans chaque gramme. Cette terre fut maintenue à 20°, pendant 4 jours, jusqu'à dessication. Ensuite, on la réduisit en poussière et on la tamisa 20 fois, sur un tamis à mailles très serrées. La numération en cultures démontra alors qu'elle ne contenait que 6000 Azotobacters par gramme.

D'autres expériences analogues ont donné le même résultat. En ajoutant à différents échantillons de terre des suspensions d'Azotobacters en plein développement végétatif, de façon à en porter le nombre à 100.000-350.000 par gramme (ces chiffres furent contrôlés par la numération en cultures) et en laissant sécher la terre à l'air pendant 2-4 jours, on a constaté que le nombre des Azotobacters se réduisait à quelques milliers par gramme.

***

Il me semble que les faits que j'ai exposés portent à conclure que l'activité des Azotobacters dans la fixation de l'azote élémentaire dans le sol, n'est pas si importante qu'on le croit généralement.

Laboratoire de Microbiologie Agricole et Technique de l'Institut Supérieur R. d'Agriculture de Perugia.

BIBLIOGRAPHIE.

WINOGRADSKY, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1932.
DE' ROSSI, *Boll. d. Sez. Ital. d. la Soc. Int. di Microbiol.*, 1932, IIIème Communication.
WINOGRADSKY, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1928.
BONAZZI, *Journ. of Bacteriol.*, 1921. IVème Congr. Sci. du Sol., Roma, 1924, III B.
ZOOND, *Brit. Journ. Biology*, 1926, VI.

Kostytschew, Ryskaltschuk, Schwezowa, *Ztschr. physiol. Chem.*, 1926, CLIV.
Burk et Lineweaver, *Journ. of Bacteriology*, 1930, XIX.
Fuller et Rettger, *Soil Science*, 1931, XXXI.
Curie, *Idem*, 1931, XXXII.
Winogradsky, *loc. cit.*, 1928.
De' Rossi, *Bull. d. Sez. Ital. d. Soc. Int. di Microbiol.*, 1932, IIème Communication.
De' Rossi, *Staz. Sperim. Agrarie Ital.*, 1920, LIII.
Miquel, *Annales de Micrographie*, 1889.
von Freudenreich, *Die Bakteriologie in der Milchwirtschaft*, 1906.
Bochicchio, *Stazioni Sperim. Agrarie Ital.*, 1894.
Esten et Mason, *Storrs Agric. Exp. Sta. Bull.*, 83, 1915.
Percival et Mason, *Journal Agricult. Res.*, 1913, V.
Scheffler, *Landwirtsch. Jahrb.*, 1912.
Tottingham, *Journ. of Industr. and Enginn. Chemistry*, 1919, VIII.
Löhnis et Smith, *Centralbl. f. Bakteriol.*, II, 1915, XLIII.
Stoklasa, *Ztschr. f. d. Landwirtsch. - Versuchsw. Oesterr.*, 1911.
Mattirolo, *Malpighia*, 1899.
Hiltner, in Lafar, *Handb. der Techn. Mykologie*, 2ème éd. 1904-07, III.
De Cillis, *Staz. Sperim. Agr. Ital.*, 1902.
Brown et Stallings, *Soil Science*, 1921, XV.
Dianowa et Woroschilowa, *Centralbl. f. Bakteriol.*, II, 1931, LXXXIV.
De' Rossi, *Boll. Sez. Ital. d. Soc. Int. d. Microbiol.*, 1932, IIIème Communication.
De' Rossi, *Microbiologia agraria e tecnica*, Torino, 1927, pag. 1065.

FAVILLI G. – **Sur l'existence dans les tissus de facteurs capables de modifier la perméabilité cellulaire. IV. Action des " antivirus " sur l'infection vaccinale du lapin.**

On sait, d'après les recherches de Duran Reynals (1), qu'on peut obtenir des lésions par le virus vaccinal bien plus étendues dans la peau du lapin si, au lieu d'injecter le virus vaccinal tout seul, on injecte un mélange de virus et d'extrait testiculaire. L'extrait testiculaire est capable aussi d'accélérer et d'augmenter les lésions produites par d'autres virus (herpès, maladie de Borna) (2) et même par beaucoup de bactéries (3). Le mécanisme de l'action de l'extrait testiculaire paraît être en rapport, d'après les recherches de Hoffmann et Duran Reynals (4), Mc Clean (5), Favilli (6), avec la propriété de cet extrait de « perméabiliser » les tissus dans lesquels il est injecté.

Dans un travail précédent (7), nous avons montré que la peau du lapin traitée par des injections d'« antivirus », et même de bouillon, oppose une résistance très marquée à la diffusion de l'extrait testiculaire, tandis que celui-ci diffuse très aisément dans la peau normale. Nous avons alors émis l'hypothèse que le facteur « perméabilité » des tissus joue un rôle important dans le mécanisme de l'immunité locale. Cette hypothèse nous était permise après avoir comparé l'évolution des lésions provoquées par les agents infectieux dans la peau traitée avec l'extrait testiculaire et avec l'antivirus. L'extrait testiculaire, qu'on peut considérer comme un perméabilisateur des tissus, augmente les lésions; l'antivirus,

qui rend la peau moins réceptive à certaines infections (du moins aux infections à staphylocoque), agit au fond comme un « déperméabilisateur », car nos expériences ont montré que la peau traitée par l'antivirus ne laisse plus diffuser un « perméabilisateur » typique comme l'extrait testiculaire. Nous avons à présent essayé de confirmer notre hypothèse en étudiant l'évolution des lésions à virus vaccinal dans la peau du lapin traitée par l'antivirus, c'est-à-dire « déperméabilisée ». Nous avons choisi le virus vaccinal dans le but d'obtenir des résultats exactement comparables à ceux qu'on obtient en étudiant l'action de l'extrait testiculaire (DURAN REYNALS), et pour éliminer d'une façon radicale le facteur spécificité, qu'on invoque constamment à propos de l'immunité locale obtenue par les antivirus.

Nous avons choisi la technique suivante.

L'antivirus a été préparé en filtrant par bougie Berkefeld N une culture en bouillon, âgée de 20 jours, de staphylocoque orangé. On injectait 0,5 cc. et parfois 1 cc. d'antivirus par voie intradermique à des lapins dont la peau avait été préalablement rasée, en ayant soin de marquer d'une petite tache de couleur le point injecté. Après un temps variable, c'est-à-dire du deuxième au quinzième jour après l'injection, on a fait dans le point précédemment injecté avec l'antivirus une injection intradermique de virus vaccinal, à dilution convenable. Dans toutes les expériences on a utilisé du virus neurovaccin de Levaditi, cultivé dans le testicule de lapin (*). Voici le résultat de trois expériences des plus typiques.

EXP. 3. – *6 Déc. 1932.* – Deux lapins reçoivent dans la peau du flanc droit une injection d'antivirus, respectivement de 0,5 et de 1 cc. Deux jours après on injecte au même point et dans la peau du flanc gauche, pour contrôle, 0,5 cc. d'une dilution 1 : 40 de neurovaccin.

12. Déc. – Lapin inoculé avec 1 cc. d'antivirus: flanc droit: hypérémie, léger oedème; flanc gauche; hypérémie très forte, oedème, hémorragie au centre de la lésion qui mesure cm. 6 × 3.

Lapin inoculé avec 0,5 cc. d'antivirus; flanc droit: réaction très légère: flanc gauche: oedème très fort: la lésion mesure cm. 5 × 2,5.

15. Déc. – Lapin inoculé avec 1 cc. d'antivirus: flanc droit: l'hypérémie et l'oedème ont presque disparu: on voit seulement une pustule qui mesure à peu près un 1 cm. de diamètre. Flanc gauche: lésion de

(*) Le virus était préparé en injectant dans les testicules du lapin 0,3 cc. d'une émulsion de neurovaccin; au cinquième jour les testicules, fortement hémorragiques et en partie nécrosés, étaient broyés au mortier avec du sable, et additionnés de 25 cc. de glycérine et 25 cc. de solution physiologique. L'émulsion obtenue était gardée à la glacière en tubes, sous une couche d'huile de vaseline. Cette émulsion était diluée, au moment de l'expérience, dans une quantité convenable d'eau physiologique.

cm. 6 × 2 très grave, hémorragique, avec oedème, pustules. Formation d'une croûte au centre.

Lapin inoculé avec 0,5 cc. d'antivirus. Flanc droit: formation d'une seule pustule de 0,8 cm. à peu près de diamètre. Flanc gauche: la lésion mesure cm. 5,3 × 2,3, très oedémateuse, et avec beaucoup de pustules.

21. Déc. – Les lésions du flanc droit des deux lapins se transforment rapidement en une petite escarre de quelques mm. de diamètre; les lésions du flanc gauche évoluent bien plus lentement à cause de leur gravité: une large croûte se forme au centre, tandis qu'à la périphérie de la lésion on observe encore un oedème et de nombreuses pustules.

Exp. 4. – *14. Déc. 1932.* – Deux lapins reçoivent dans le flanc gauche trois injections de 0,5 cc. d'antivirus. Trois jours après, on injecte aux mêmes points et en trois points de la peau du flanc droit du virus vaccinal dilué 1 : 50, 1 : 100; 1 : 200.

21. Déc. – Flanc gauche: les deux lapins montrent trois taches de cm. 2 ca. de diamètre, roses et presque sans trace d'oedème: le seul fait manifeste est une hyperémie très modérée.

Flanc droit: on observe chez les deux lapins trois zones forte ent oedèmateuses et hyperémiques, des dimensions suivantes: zone injectée avec virus dilué 1 :50 cm. 3,5 × 2 et 4,5 × 2; idem 1 : 100: 4 × 2 et 4 × 1,7; idem 1 : 200: 3,5 × 1,7 et 3,5 × 1,2. En dehors de ces lésions la peau ne présente pas d'oedème, mais on observe un halo hyperémique.

24 Déc. – Flanc gauche: on observe chez les deux lapins trois surfaces de moins d'1 cm. de diamètre, dures, rouges. Flanc droit: les lésions ont conservé à peu près les mêmes dimensions, sauf qu'on commence à voir la formation de pustules, et que le halo hyperémique tend à disparaître.

30 Déc. – Flanc gauche: on n'observe que trois petites escarres de quelques mm. de diamètre. Flanc droit: les dimensions des lésions sont un peu réduites, mais elles sont très graves: les pustules sont abondantes et confluentes, une escarre noirâtre commence à se former.

Exp. 10. – *4 Jan. 1933.* – Un lapin reçoit dans le flanc droit deux injections intradermiques d'antivirus, l'une de 0,5 cc., l'autre de 1 cc.; 6 jours après on injecte dans ces deux zones et dans le flanc gauche 0,5 cc. de virus vaccinal dilué 1 : 75.

14 Jan. – Flanc droit: on observe deux surfaces hyperémiques, l'une de cm. 1,5, l'autre de cm. 2,8 de diamètre. Flanc gauche: on observe une surface oedémateuse, très hyperémique, de cm. 4 × 3,2 de dimension, avec une zone centrale hémorragique. Halo hyperémique.

18 Jan. – Flanc droit: lésions légèrement hémorragiques, qui mesurent cm. 3,4 × 1 et 3,5 × 1,6: oedème très modéré. Flanc gauche: la lésion centrale est extrêmement grave, très oedémateuse, fortement hémorragique, avec de larges surfaces pustuleuses : dimensions cm. 8,5 × 3,5. Le lapin meurt.

On voit donc, d'après ces expériences, que les zones de peau dans lesquelles on a fait agir l'antivirus présentent une résistance très marquée au développement de l'infection vaccinale. De nombreuses expériences, conduites avec la même technique, ont confirmé ces observations. Nous avons essayé de déterminer combien de temps après le traitement par l'antivirus on peut déceler une résistance à l'infection: nous avons trouvé que même après une douzaine de jours, l'inhibition exercée par l'antivirus est manifeste. On a essayé de produire une résistance locale à l'infection vaccinale en frictionnant la peau avec une crème de vaseline-lanoline additionnée d'antivirus à 20%: même de cette façon, on peut donner à la peau une certaine résistance, quoique très faible.

Quel est le mécanisme de l'inhibition exercée par l'antivirus sur le développement de l'infection vaccinale? Nous n'hésitons pas à le mettre en rapport avec la « déperméabilisation » locale effectuée par l'antivirus, déperméabilisation que nous avons précédemment mise en évidence. Nous pouvons à présent, à la suite de ces expériences, comparer l'effet produit sur la même infection (virus vaccinal dans la peau du lapin) par deux substances (extrait testiculaire, antivirus) à action opposée sur les tissus de l'animal au point de vue « perméabilité ». En effet, on voit:

1) D'une part, l'extrait testiculaire qui augmente la perméabilité des tissus; il augmente de même les lésions à virus vaccinal.

2) D'autre part, l'antivirus qui abaisse la perméabilité des tissus; il inhibe les lésions à virus vaccinal.

D'après ces résultats, nous sommes autorisés à poser le mécanisme intime de l'immunité locale sur la base des conditions de perméabilité tissulaire, en écartant ainsi d'une façon absolue le facteur spécifique. Il faut ajouter que nous possédons déjà de nombreuses données qui confirment notre point de vue: il suffira de dire, pour le moment, que des substances chimiques, dont le pouvoir d'abaisser la perméabilité cellulaire est bien connu (par ex., certains narcotiques), agissent d'une façon identique à l'antivirus.

Institut de Pathologie Générale. de l'Université R. de Florence.

BIBLIOGRAPHIE.

(1) Duran Reynals F., *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1928, 99, 6; *J. of Exp. Med.*, 1929, 50, 327; *Revista Medica de Barcelona*, 1931.
(2) Hoffmann D. C., *J. of Exp. Med.*, 1931, 53, 43.
(3) Duran Reynals F. et Suñer Pj J., *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1928, 99, 1908; Pijoan M., *J. of Exp. Med.*, 1931, 53, 37.
(4) Hoffmann D. C. et Duran Reynals F., *Science*, 1930, 72, 508; *J. of Exp. Med.*, 1931, 53, 387.
(5) Mc Clean D., *J. of Path. and Bact.*, 1930, 33, 1045; 1931, 34, 459.
(6) Favilli G., *J. of Exp. Med.*, 1931, 54, 197; *Boll. Soc. It. Biol. Sperim.*, 1932, 7, 10; *J. of Cell. and Comp. Physiol.*, 1932, vol. 2, n. 1.
(7) Favilli G., *Lo Sperimentale*, 1932, 86, 303.

CALISTI E. – **Durée de la réaction négative à l'épreuve de Schick après l'immunisation contre la diphtérie par l'anatoxine de Ramon. - Essai d'immunisation avec une anatoxine de haute valeur antigènique en une seule injection.**

Il est universellement connu que la vaccination contre la diphéterie par l'anatoxine de Ramon avec la technique originale aboutit à une réaction de Schick négative dans un grand pourcentage de sujets précédemment Schick positifs. Au cours de recherches personnelles (1), j'ai aussi obtenu un pourcentage très élévé de réactions de Schick négatives: 96,6% après la troisième injection et 100% après une quatrième injection de cc. 1,5, quoiqu'on ait dû changer de technique en certains cas, c'est-à-dire allonger ou raccourcir l'intervalle de temps entre les différentes injections. On sait aussi que les Schick négatifs persistent un temps plus ou moins long selon les individus, mais toujours assez longtemps. D'après Ramon (2), à un an de distance de la vaccination la réaction de Schick est encore négative au moins chez 95% des vaccinés. Sans entrer dans le détail de la question assez complexe de savoir si la réaction de Schick a une valeur absolue pour attester de l'immunité acquise, j'ai jugé utile de vérifier, en attendant, comment se comportait le phénomène chez les sujets vaccinés par moi même, convaincu que la persistance plus ou moins longue de la R. de Schick négative, comparée à cette même réaction exécutée après la vaccination, avait son importance.

Pour cela, je me suis rendu dans les différents instituts où j'avais fait la vaccination, et, les protocoles à la main, j'ai cherché à retrouver mes vaccinés. Comme plusieurs d'entre eux avaient changé de résidence (comme cela arrive souvent dans ces instituts), je n'ai réussi à en retrouver que 54. Ceux-ci furent soumis à la réaction de Schick par la

(1) *Annali d'Igiene*, 1931, N. 6.
(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1930, N. 3.

technique usuelle et tous se montrèrent encore Schick négatifs: c'est-à-dire, qu'à plus d'un an de distance de la vaccination, 100% conservèrent encore, sans changement, leur réaction ou leur Schick négatif, et cela tout à fait indépendamment de l'état des sujets, des particularités de la technique suivies dans la vaccination (réduction ou augmentation des intervalles de temps, etc.), des réactions observées et du nombre de réactions de Schick pratiquées au cours de la vaccination. On observa, en outre, chez un grand nombre de sujets (environ 60%) une pseudo-réaction très évidente, analogue à celle que j'avais vue au cours de la vaccination.

***

J'ai saisi l'occasion de cet examen pour rechercher si parmi les nouveaux admis, c'est-à-dire parmi les garçons entrés dans les instituts après la vaccination faite par moi, il y avait des sujets réceptifs à la diphtérie et qui puissent être éprouvés par la réaction de Schick. Ayant trouvé un pourcentage de Schick positifs de 25% (dans la série précédente, j'avais trouvé une moyenne de 36,27%), je soumis ces derniers à une vaccination par l'anatoxine de haute valeur antigènique (dose unique) qui m'était fournie gracieusement par le Prof. Terni. Comme il s'agit d'un nombre assez petit de sujets, je n'en peux tirer de déductions générales; mais, en me limitant justement aux sujets examinés, je peux conclure que l'anatoxine à dose unique — de haute valeur antigènique — proposée par Terni: n'a pas provoqué de réactions locales ni générales d'aucune sorte; elle a nettement modifié, chez tous, la réaction de Schick, en la faisant passer de positive à négative (examen fait à plus de trois mois de distance de la vaccination).

La nouvelle technique d'application de l'immunisation antidiphtérique est désormais expérimentée sur des bases larges et mérite encore des vérifications plus sérieuses. Parce que si, des études en cours, on pouvait arriver à la conviction qu'elle conduit aux mêmes résultats que la vaccination par la méthode à 2 ou 3 injections de Ramon, ce serait préférable à beaucoup de points de vue.

Cours de bactériologie de l'Université Royale de Perouse.

DE GIORGIO A. - **Comparaison entre le pouvoir bactéricide naturel du sang et du liquide de vésicules obtenues par l'application de vésicatoires cantharidés, vis-à-vis du B. typhique et du staphylocoque doré, chez les lépreux.**

Il y a déjà cinquante ans que FODOR, NUTTAL, BUCHNER, BEHRING et d'autres auteurs ont démontré que dans le sang et dans les humeurs organiques de l'homme et des animaux de laboratoire, il existe des substances ayant un pouvoir cytolytique vis-à-vis des hématies hétèrologues et des germes les plus courants (B. typhique, du choléra, staphylocoque, etc.).

On a cherché à expliquer théoriquement, c'est-à-dire par la présence de produits particuliers, dénommés ambocepteurs naturels, le mécanisme de cette propriété de lyser les hématies et les bactéries mises en contact *in vitro* avec des liquides organiques, de même que l'origine de cette propriété. Ces ambocepteurs naturels auraient la faculté de se lier aux antigènes et de rendre possible l'action lytique du complément; il faut distinguer parmi eux, les ambocepteurs d'immunité, qui apparaîssent et augmentent au cours des infections, et qui, d'après les anciennes théories, sont l'expression d'une augmentation des pouvoirs défensifs de l'organisme.

On était même parvenu à évaluer cette réaction de défense en faisant le dosage des ambocepteurs par des épreuves de bactériolyse; mais, comme on a constaté plusieurs fois que les animaux de laboratoire ayant un index bactériolytique du sérum de leur sang élevé, succombaient par septicémie plus facilement que d'autres animaux ayant un index plus bas, on a dû revenir sur la signification de ces épreuves pour le degré de défense immunitaire qui n'était donc pas lié à la quantité d'ambocepteurs, mais à quelque chose que l'on ne connaissait pas encore.

Plusieurs années plus tard, on a repris les épreuves de bactériolyse avec une technique différente: c'est-à-dire en mettant les germes en contact avec le sang actif, rendu incoagulable (au lieu d'utiliser du sérum dilué en solution physiologique, à des doses progressives de 1 : 25 jusqu'à 1 : 500.000, + le complément frais). On s'est alors mis d'accord pour appeler « pouvoir bactéricide naturel » cette faculté que le sang possède de tuer *in vitro* un nombre déterminé de germes.

SEIFFERT, LUSENA, FIESSINGER et CATTAN, etc. ont établi que le sang de l'homme, du lapin, et du cobaye est fortement bactéricide pour le B. typhique. VEGNI a constaté l'existence d'un pouvoir bactéricide — toujours vis-à-vis du même germe — inférieur à celui qui avait été observé par LUSENA; mais le fait s'explique par une différence de techni-

que, car VEGNI, en utilisant du sang défibriné au lieu de sang citraté, provoquait par agitation du milieu une destruction partielle probable du complément. Seul ANDREI nie la présence d'un pouvoir bactéricide naturel vis-à-vis di B. d'Eberth, dans le sang citraté du cobaye; toutefois, il affirme que ce pouvoir apparaît après la première injection vaccinante. Ces recherches répétées par plusieurs auteurs et étendues à plusieurs autres germes et au sang de divers animaux font considérer désormais comme certaine la présence d'un pouvoir bactéricide naturel du sang de l'homme normal et des animaux qu'on emploie habituellement pour les expériences de laboratoire.

Nous devons à LUSENA d'avoir remarqué, le premier, la chute du pouvoir bactéricide naturel vis-à-vis du B. typhique d'abord dans le sang des animaux, et ensuite chez l'homme, au cours de la vaccination ou de l'infection.

La brièveté et le but de ce travail ne me permettant pas de rappeler ici toutes les explications que les différents auteurs ont donné de ce phénomène, je dirai seulement que cette chute est spécifique et que le pouvoir bactéricide naturel vis-à-vis des autres germes demeure inaltéré, ou, tout au plus, on observe une chute vis-à-vis des germes du même groupe (ainsi que V. GORI l'a constaté pour le B. typhique et les paratyphiques). Peut-être cette chute du pouvoir bactéricide est-elle une des causes de l'établissement d'un état d'hyper-réceptivité, qu'on peut transmettre à un animal sain par le sérum de sang d'un animal hyperréceptif, dans certaines conditions déterminées (ZIRONI).

CANTARUTTI a observé chez une centaine de malades atteints d'affections générales aigües ou chroniques (la typhoïde exceptée) que le pouvoir bactéricide naturel du sang citraté vis-à-vis du B. d'Eberth demeure inaltéré même chez les sujets ayant des élévations thermiques considérables; cet auteur fait exception seulement pour un néphrétique chez lequel il a remarqué une chute complète de ce pouvoir bactéricide.

CARMINATI a constaté que le pouvoir bactéricide du sang vis-à-vis du bacille typhique n'est pas lié aux cellules qu'il contient, car il n'existe aucune différence entre le pouvoir lytique du sang *in toto* et celui du plasma. TRIVELLINI a ultérieurement étendu ces recherches: il a démontré que le complèment et le pouvoir bactéricide se trouvent en proportions décroissantes en partant du sang artériel, jusqu'au sang veineux et à la lymphe.

PAUL v. GARA affirme que les exsudats pleurétiques sont bien plus riches en substances lytiques vis-à-vis du B. du charbon et du staphylocoque, que les transsudats pleurétiques et péritonéaux. Toujours d'après le même auteur, les exsudats humains ne semblent pas présenter de pouvoir bactéricide (vis-à-vis des germes mentionnés ci-dessus), excep-

tion faite pour deux cas (deux idiots); de même, le liquide provenant d'un kyste ovarien ne s'est pas montré bactéricide.

En dehors du sang *in toto*, du plasma, des transsudats, des exsudats, etc., Saxl et Donath ont constaté la présence de substances bactéricides même dans les extraits des organes internes ou, plus précisément, des cellules dont il sont composés.

Ces auteurs, en partant de la constatation que le sang dilué aux 2 : 10 avec de l'eau distillée est plus bactéricide pour le *streptococcus viridans* que ne le serait le sang dilué avec de la solution physiologique, estiment que l'eau distillée est plus apte à extraire les substances lytiques contenues à l'intérieur des cellules, en raison du fort déséquilibre osmotique qui provoque la rupture des membranes cellulaires; c'est pourquoi dans la préparation des extraits d'organe (rein, foie, rate) ils ajoutent, pendant le broyage au mortier stérile avec du sable de quartz, de l'eau distillée dans les mêmes proportions de 2 : 10.

Par cette technique, ils ont réussi à démontrer que les extraits de ces organes internes sont bactéricides vis-à-vis du *streptococcus viridans*, du *streptococcus hemolyticus*, et du *staphilococcus aureus*. Borghi, par contre, à la suite d'une série d'expériences de contrôle, étendues aussi à d'autres germes (toujours suivant la technique de Saxl et Donath) affirme qu'on ne peut pas parler d'un pouvoir bactéricide réel des extraits d'organes (foie, rate, rein, coeur, poumon) de cobaye et de lapin, pour tout ce qui concerne le pneumocoque, le méningocoque, le streptocoque, le B. typhique, le staphylocoque, mais, tout au plus, d'une action empèchante pour le développement (pour les extraits de rate et de pancréas du lapin) vis-à-vis du staphylocoque.

Ces résultats ont été confirmés ensuite par Chiarello; mais ils ont été partiellement contredits par les recherches d'Azzi et de ses collaborateurs: ces auteurs, en effet. ont constaté souvent, mais pas régulièrement, la présence d'un léger pouvoir bactéricide dans les extraits aqueux d'organe (peau, muscle, rein, rate, foie) du cobaye et du lapin normal, vis-à-vis des différents germes. De plus, on a constaté au cours de l'infection expérimentale, une augmentation du pouvoir bactéricide et phagocytaire, avant tout dans le sang et ensuite dans les organes; lorsqu'il se manifeste, dans ces derniers, on note une diminution rapide des germes injectés. Ces variations sont différentes suivant le germe et l'animal utilisé; mais il paraît que même la simple différence d'une souche à l'autre puisse avoir une influence sur la diversité des résultats. En effet, d'un même germe, Florio, en utilisant des extraits d'organe (lapin) a constaté avant l'infection une action bactéricide, négative vis-à-vis d'une souche de staphylocoque peu virulente, et une augmentation très faible après l'infection et seulement au bout d'une dizaine de jours. Fi-

NUCCI au contraire, en employant toujours les mêmes organes de lapin fait connaitre que les extraits essayés avec une souche de staphylocoque virulent, présentent un léger pouvoir bactéricide; ce pouvoir augmente après l'infection pour atteindre son maximum après 36 heures dans les extraits de la rate et un taux un peu moindre dans les extraits de la peau.

En ce qui concerne les téguments, BREAUN et GUENTER ont noté que la peau, les poils, le cérumen et leurs extraits dans l'acétone, dans l'alcool et dans l'éther sont bactéricides pour le staphylocoque doré.

A l'appui de la théorie, suivant laquelle la peau serait un organe de défense vivante et non pas une simple barrière seulement mécanique, SINGER et ARNOL ont démontré que la peau, préalablement lavée à l'eau et au savon, possède un pouvoir auto-désinfectant qui lui permet de tuer, en dix minutes, 95% des germes qu'on y a déposés: *B. prodigiosus*, *B. coli*, *B. pyocianeum*, B. typhique, staphylocoque doré).

Mais les affirmations de EIDINOW sont encore plus intéressantes. D'après cet auteur, la peau irradiée avec les rayons ultra-violets produirait des substances lytiques, qui entreraient dans la circulation, en augmentant de la sorte le pouvoir bactéricide naturel vis-à-vis du staphylocoque doré. GENNER, par contre, ne croit pas que le bain de lumière puisse influencer le pouvoir bactéricide du sang et du sérum chez un animal irradié.

L'étude des proprétés chimio-physiques et biologiques des extraits de la peau humaine normale, aussi bien que l'étude de leurs modifications liées aux différents états morbides et aux agents physiques les plus divers (chaleur, rayons X, rayons ultraviolets, etc.) est entravée par de notables difficultés d'application pratique et par des causes d'erreur; ces erreurs seraient dues à l'impossibilité de distinguer (au moins pour le moment) combien de produits appartiennent aux tissus et combien inversement au sang présent dans les vaisseaux de la peau. C'est pourquoi on a cherché depuis plusieurs années à approfondir l'étude des caractéristiques cutanées en utilisant le liquide de la vésicule provoquée par l'application d'un vésicatoire cantharidé surtout en considération du fait que d'après la plupart des auteurs étrangers (exception faite pour URBACH) et italiens (MEINERI, FERRARI, CROSTI, TISSI et POLICARO, MIDANA) les caractéristique chimio-physiques du liquide des vésicules reproduisent, à un moindre degré, celles du milieu des tissus cutanés.

Je ne veux pas dépasser les limites de ce travail en résumant toutes les recherches qui ont été faites sur le liquide des vésicules par comparaison avec le sang; je vais donc me borner à mentionner seulement

les données expérimentales se rapportant aux substances qui ont une importance biologique (agglutinines, anticorps luétiques, ferments, etc.).

Les agglutininnes qui, d'après CRAUSPE, sont contenues à un taux identique dans le liquide de vésicule aussi bien que dans le sérum du sang des sujets atteints de typhoïde, seraient, au contraire, d'après BERNUCCI, en plus grande quantité dans le liquide de vésicule provenant des sujets atteints de pyodermite, vis-à-vis des staphylocoques autogènes; pour cet auteur, elles devraient signifier une augmentation des pouvoirs de défense locaux, par rapport aux pouvoirs de défense du sang.

Les anticorps luétiques ont été recherchées par plusieurs auteurs et, d'après les expériences de BIZZOZZERO et VERCELLINO, elles seraient plus abondantes dans le sérum de sang que dans le liquide vésiculaire des syphilitiques; d'après ces auteurs, elles tireraient leur origine du sang des capillaires, par filtration. Etant donné l'importance de plus en plus grande qui s'attache à l'étude des ferments, non seulement parce qu'ils participent à tous les phénomènes de digestion intestinale et de nutrition cellulaire, mais aussi dans leurs rapports avec la défense immunitaire (qui, d'après certaines conceptions modernes, serait liée à des ferments particuliers, capables de détruire et de désintégrer les antigènes les plus différents), je crois bon de rappeler ici les conclusions tirées par MIDANA à la suite de son étude sur les ferments présents dans le liquide des vésicules et dans le sang.

D'après cet auteur, le liquide des vésicules contient des lipases en proportion élevée (voisine de celle du sang); il aurait constaté aussi l'absence de gélatinase, et un taux assez élevé d'amylase et de catalase; « les caractéristiques du liquide des vésicules reproduisent, à un degré moindre, les caractéristiques du milieu dont elles proviennent, tant par les variations et leur mode d'action de ces ferments vésiculaires par rapport à ceux du sang, que par l'analogie des résultats obtenus avec les extraits cutanés. Par conséquent, les résultats obtenus se rapprochent très sensiblement des conditions physico-chimiques de la peau, qui est le siège de la récolte ».

***

EXPERIENCES PERSONNELLES. — Malgré ces nombreuses recherches, on n'avait pas encore, dans le champ de la dermatologie, fait d'étude systématique sur l'existence du pouvoir bactéricide naturel du sang des sujets atteints de maladies de la peau, ni surtout de comparaison entre le pouvoir bactéricide du sang et celui correspondant du liquide de vésicules provoquées à l'aide d'un vésicatoire cantharidé.

Pour le moment, j'ai effectué ces recherches chez des malades atteints de lèpre; mais j'ai l'intention de les étendre ensuite à d'autres dermatoses.

J'ai dû abandonner l'idée d'essayer, ainsi que BERNUCCI l'avait fait pour les agglutinines, le pouvoir bactéricide du sang et du liquide de vésicule des individus atteints de pyodermite, vis-à-vis des germes autogènes à cause de la résistance que les staphylocoques présentent parfois, dès qu'ils sont isolés des lésions.

Il me semble utile de rappeler ici, à ce propos, que LUSENA, en présence des résultats obtenus par ANDREI, qui n'avait pas constaté le pouvoir bactéricide naturel pour le B. typhique dans le sang de cobaye normal, a émis l'hypothèse que le fait pouvait dépendre d'un état particulier de la souche utilisée par ANDREI. Il ne pouvait pas attribuer cette différence de résultats à la dose initiale de germes utilisée (un élément, celui-ci, très important et qui fut signalé par DAVANZO), puisque cette dose était, ainsi que dans ses expériences, de soixante colonies pour chaque champ dans le premier étalement.

En tenant compte de toutes ces possibilités d'erreurs, j'ai fait, d'abord, des déterminations avec un germe sensible et avec une souche qui au cours des épreuves préliminaires, s'était montrée de lyse particulièrement facile, de façon qu'il a été possible de réduire la durée de toute l'expérience à trois heures seulement. Ensuite, j'ai eu recours au staphylocoque doré (en utilisant une souche faible), afin de voir s'il y avait quelque différence due non seulement au germe, mais aussi au fait que celui-ci a des rapports de saprophytisme et souvent d'infection avec la peau. Pour la détermination du pouvoir bactéricide vis-à-vis du B. typhique j'ai suivi la technique de LUSENA, car elle présente l'avantage de pouvoir faire les numérations dans les tubes de culture mêmes. J'ai modifié pourtant la concentration des germes, en partant de dilutions au 1 : 30 et successivement au 1/15; au 1/10, afin de ne pas saturer les lysines présentes dans le liquide de vésicule.

Protocole des expériences. — Le soir, on appliquait le vésicatoire cantharidé (Erba) sur la zone cutanée ayant un aspect normal, après l'avoir rendue le plus possible aseptique par frictions à l'alcool, et toujours sur le même territoire (la région antérieure du tronc), afin d'éviter les diversités régionales constatées par MEINERI; le matin suivant, c'est-à-dire après 12 heures, je prélevais 2 cmc. de liquide des vésicules, à l'aide d'une séringue stérile (la piqûre était pratiquée dans une zone préalablement badigeonnée avec de la teinture d'iode, éliminée ensuite par lavage à l'alcool); enfin, je faisais écouler ce liquide dans un tube de culture, avec deux gouttes de solution de citrate de sodium à 20%.

Peu de temps après, en suivant toujours toutes les règles d'asepsie, je prélevais 2 cmc. de sang d'une veine au pli du coude et je le citratais dans les mêmes proportions. Le dosage du pouvoir bactéricide était fait tout de suite, de la façon suivante: on dilue, avec du bouillon, une culture en bouillon âgée de 18 heures, la première fois au 1/30ième, la deuxième au 1/15ième; la troisième au 1/10ième; on verse dans deux tubes vides et stériles une goutte de la dilution employée, et l'on y ajoute, en mesurant à l'aide d'une pipette jaugée, 1 cmc. de sang citraté dans le premier tube et 1 cmc. de liquide de vésicule dans le second. On fait un contrôle de stérilité avec 0, cmc. 5 de liquide de vésicule et, 0, cmc. 5 de sang, ainsi qu'un contrôle de dénombrement des germes, en mélangeant une goutte de la dilution employée, à 1 cmc. de bouillon. On verse tout de suit le contrôle de stérilité, en ajoutant aux quantités ci-dessus de sang et de liquide de vésicule, 5 cmc. de gélose fondue et portée à 45°. Pour le contrôle de numération, on opère comme pour les ensemencement, mais on ensemence une seule fois au début de l'épreuve, selon la technique suivante: après avoir secoué (non pas émulsionné) les mélanges de sang, liquide de vésicule, bouillon, germes, on en prélève une goutte et on la porte au fond d'un tube de culture vide (utilisant des tubes de même diamètre) où l'on verse immédiatement 5 cmc. de gélose à 45°; après avoir dûment sécoué, on incline uniformément. Ensuite on porte à l'étuve, à 37°, les tubes dans lesquels la bactériolyse se produit et on les retire seulement lorsqu'on répète les ensemencements, c'est-à-dire au bout de 3, 60, 120, 180 minutes; quand les ensemencements sont terminés, on porte les tubes à l'étuve, à 37°. On fait la numération après 24 heures, à l'aide d'un microscope Koritska, ocul. 2, object. 2; on fait la moyenne de trois champs, en explorant la languette 1 cm. et ½ à partir de sa pointe; si danschaque champ il y a moins de cinq colonies, on dénombre celles de la languette à la hauteur de 1 cmc. et ½; si le nombre de ces colonies est au dessous de cinq, on compte celles qui se trouvent dans tout le tube. J'ai adopté cette modification, en divisant par la moitié les chiffres originaux de Lusena, car en employant des dilutions de bactéries plus élevées, on passe trop vite au dénombrement dans la languette; or celle-ci n'étant pas exactement délimitable, il peut en résulter une petite erreur.

TABLEAU N. 1. – *Epreuves avec le B. typhique.*

N°			Examen immédiat	après 30′	après 60′	après 120′	après 180′	contrôle de stérilité	numérations
1	R. V.	Sang	20	27.L.	20.L.	15.L.	St.	St.	25
	L. Mixte	Vésicule	22	8	40.L.	12.L.	St.	St.	25
2	G. C.	Sang	22	35.L.	20.L.	12.T.	St.	St.	25
	L. noduleuse	Vésicule	20	5	40.L.	30.T.	St.	St.	25
3	G. Z.	S.	19	25.L.	20.T.	St.	St.	St.	25
	L. noduleuse	V.							
4	V. R.	S.	24	25.L.	St.	St.	St.	St.	25
	L. Mixte								
5	R. P.	S.	60	15	8	5	02.L.	St.	60
	L. Mixte	V.	80	20.L.	5.L.	St.	St.	St.	60
6	O. P.	S.	67	40	30	St.	St.	St.	60
	L. Mixte	V.	80	70	65	40	30	St.	60
7	P. F.	S.	45	15.L.	St.	St.	St.	St.	60
	L. noduleuse								
8	A. P.	S.	62	44	14	7.L.	10.T.	St.	60
	L. Mixte	V.	63	47	14	8	5	St,	60
9	I. D.	S.	63	48	10	St.	St.	St‘	60
	L. noduleuse	V.	54	35	12	5	St.	St.	60
10	O. L.	S.	55	35	37	10	5	St.	60
	L. noduleuse	V.	60	50	52	50	48	St.	60
11	A. O.	S.	94	10	5	55.L.	28.T.	St.	100
	L. Mixte	V.	110	80	50	52	48	St.	100
12	Z. N.	S.	100	30	10	14.L.	5.L.	St.	100
	L. Mixte	V.	105	65	28	5	30.L.	St	100
13	Normal	S.	25	15	8	4	St.	St.	40
		V.	35	22	14	8	15.L.	St.	40

D’après ces résultats on remarque: qu’avec la concentration au 1/30ième le nombre des colonies dans le premier ensemencement correspond, en moyenne, à 20 germes pour chaque champ, soit dans le sang, soit dans le liquide de vésicule, avec une diminution de 5 colonies, respectivement au contrôle. Après 30′, la chute est plus accentuée dans le sang 28.L., que dans le liquide de vésicule (7 colonies par champ). La diminution se poursuit après 60′-120′ pour arriver, au bout de 180′, à la stérilité complète dans tous les tubes.

A des concentrations supérieures, savoir du 1/15ième et du 1/10ième,

on constate à peu près les mêmes faits; mais il est à remarquer qu'au bout de 180′ il y a, en moyenne, plus de tubes stériles avec le sang qu'avec le liquide de vésicule; ou, si l'on n'arrive pas à la lyse totale, il persiste presque toujours une différence entre le nombre des colonies, différence représentée par des chiffres inférieurs dans les épreuves faites avec le sang.

Le N. 5 présente un rapport nettement inverse, avec un pouvoir bactéricide du liquide de vésicule plus élevé que celui du sang.

Il s'agit d'un malade, âgé de 52 ans, atteint d'une forme noduleuse qui remonte à 1930; il avait été soumis, en dehors des traitements habituels, à la Sulfocrisolothérapie; cette dernière fut suspendue après quelques injections seulement, une intolérance classique étant survenue. La patient, fut traité alors par des injections d'hyposulfite, et la dermatose d'intolérance disparut après un mois de traitement, et précisément environ deux mois avant mes essais. Je me rappelle, pourtant, qu'au moment où j'ai fait ces expériences l'examen chimique de l'urine de ce malade décelait des traces de glucose. Il n'est pas facile d'expliquer l'inversion de ce rapport: mais en se rappelant ce qui arrive souvent pendant l'évolution du lupus érythémateux traité par les sels d'or, où l'on voit, parfois, que la réaction avec dermatose, est suivie d'une amélioration considérable — amélioration qui probablement est en rapport avec une stimulation des éléments du système réticulo-endothélial — il n'est pas absolument invraisemblable qu'un cas analogue puisse s'être manifesté aussi chez notre malade. Le liquide de vésicule, en filtrant à travers la peau, aurait donc entrainé avec lui des substances aptes à augmenter son pouvoir bactéricide.

Une détermination qui fut faite chez un sujet normal, mit en évidence, là aussi, une petite différence en faveur du sang.

Epreuves avec le « staphylococcus pyogenes aureus ». — Pour ces expériences aussi j'ai suivi, dans ses grandes lignes, la technique de LUSENA. J'ai utilisé une souche assez sensible, en faisant d'abord des dilutions au 1/30ième, et ensuite au 1/25ième, et j'ai espacé les ensemencements à 60′-180′ et 420′.

TABLEAU II.e – *Epreuves avec le staphylocoque doré.*

Nº		Examen immédiat	après 60′	après 180′	après 420′	contrôle de stérilité	numérations
1	O. P. Sang	12	8	25.L.	40	St.	20
	L. mixte Vésicule ..	20	18	23.L.	45	St.	20
2	A. G. Sang	15	15	16.L.	35	St.	20
	L. mixte Vésicule ..	16	15	70.L.	60	St.	20
3	V. R. S.	20	19	60.L.	50	St.	20
	L. mixte V.	21	18	37.L.	49	St.	20
4	M. G. S.	26	12	26.L.	33	St.	30
	L. mixte V.	31	20	16	50	St.	30
5	O. L. S.	30	15	55.L.	20	St.	30
	L. mixte V.	25	24	26	60	St.	30
6	Sang normal........	28	14	45.L.	7	St.	30
	Vésicule normal	26	21	22	30	St.	30

D'après ce tableau, je peux affirmer qu'avec la souche de staphylocoque doré que j'ai employée, on n'arrive jamais à la lyse complète, mais on obtient seulement une forte diminution des germes au bout de 180′; quand ce délai de temps est dépassé, le pouvoir bactéricide s'épuise totalement, de sorte que les staphylocoques se développent à nouveau, et 420′ après le premier ensemencement, on a une quantité de colonies supérieure aux quantités initiales.

Dans ces épreuves aussi, il n'est pas possible de mettre en évidence de différences notables entre les valeurs du pouvoir bactéricide du sang et du liquide de vésicule provenant d'un lépreux par comparaison avec les mêmes produits provenant d'un individu normal.

Nous pouvons affirmer, avec moins d'évidence que lors des expériences pratiquées avec le B. typhique, que le liquide de vésicule a un contenu en substances lytiques inférieur à celui du sang; le fait se vérifie mieux à la concentration de 1/25ième qu'à celle de 1/30ième. En constatant cette analogie de résultats par rapport à ceux qu'on avait obtenus avec le B. typhique, j'ai limité le nombre de mes expériences. J'avais l'intention de refaire le dosage pour le N. 5 du premier tableau; mais cela m'a été impossible, car, entre temps, le malade fut atteint de phlébite etje craignis que cette affection intercurrente ne fût, par elle-même, une cause d'erreur.

Or, de l'ensemble de tous ces résultats, je crois pouvoir conclure que:

1) le sang *in toto* citraté, provenant d'un lépreux, présente un pouvoir bactéricide égal à celui du sang normal, aussi bien vis-à-vis du B. typhique que vis-à-vis du *staphylococcus pyogenes aureus;*

2) le liquide d'une vésicule provoquée par l'application d'un vésicatoire cantharidé présente, en général, un taux de substances bactéricides qui est légèrement inférieur à celui du sang, mais qui correspond à peu près à celui du liquide d'une vésicule normale;

3) en ce qui concerne l'origine des substances lytiques présentes dans le liquide des vésicules, — quoiqu'il soit assez probable que, pour la plupart, elles proviennent des capillaires sanguins —, on ne peut pas éliminer totalement l'hypothèse qu'elles puissent avoir, au moins en partie, une origine locale; (voir le cas N° 5, du premier tableau, où le pouvoir bactéricide du liquide vésiculaire est plus élevé que celui du sang).

Clinique de Dermosyphilopathie de l'Université R. de Padoue.

BIBLIOGRAPHIE.

Azzi, *Giorn. Batteriol. e Immun.*, n. 9, 1928.
Andrei, *Giorn. Batteriol. e Immun.*, p. 856, 1930.
Bernucci F., *Giorn. Ital. Derm. e Sifil.*, 1929.
Boer, *Boll. Instit. Pasteur*, p. 856, 1930.
Borghi B., *Boll. Istit. Sieroterap. Milanese*, 1928.
Brauen Geunter, *Klinik Woch.*, p. 2059, 1928.
Bizzozzero e Vercellino, *Il Dermosifilografo*, n. 9, 1930.
Cantarutti, *Boll. Istit. Sierot. Milan.*, f. 12, 1929.
Carminati, *Boll. Istit. Sierot. Milan.*, f. 11, 1929.
Chiarello A., *Giorn. Batteriol. e Immun.*, p. 702, 1931.
Crosti, *Giorn. Ital. Derm. e Sifil.*, 1930.
Davanzo, *Giorn. Batteriol. e Immun.*, f. 1, 1931; f. 7, 1931.
Eidinow, *Zentr. f. Derm.*, 1928.
Ferrari, *Il Dermosifilografo*, 1931.
Fiessinger e Cattan, *La Presse Médicale*, n. 75, 1928.
Fiorio C., *Giorn. Batterio. e Immun.*, p. 635, 1931.
Finucci, *Giorn. Batteriol. e Immun.*, 1931.,
Gara P., *Klin. Woch.*, p. 2386, 1931.
Genner, *Zentr. f. Derm.*, vol. 21, p. 585.
Gori P., *Giorn. Batteriol. e Immun.*, p. 236, 1930.
— *Boll. Istituto Sieroterapico Milan.*, f. 8-9, 1929.
Lusena, *Lo Sperimentale*, f. 4, 1926.
— *Boll. Istitut. Sierot. Milan.*, f. 11, 1929.
— *Boll. Istitut. Sierot. Milan.*, f. 10, 1931.
Meineri, *Il Dermosifilografo*, 1929.
Midana, *Giorn. Ital. Derm. e Sifil.*, p. 1294, 1931.
Singer e Arnold, *Bull. Inst. Pasteur.*, p. 535, 1930.
Saxl P.-Donath F., *Klin. Woch.*, p. 1273, 1927.
Trivellini, *Boll. Soc. Int. Microb. Séz. Ital.*, f. 3, p. 449, 1931.
Vegni, *Lo Sperimentale*, f. 5, 1929.
Zironi, *La Pediatria*, f. 9, 1917.
— *Boll. Ist. Sierot. Milan.*, 1924-25-26-27-28-29.

SERGI D. - **Recherches sur le "phénol bactérique" de Petragnani.**

Dans une communication publiée dans le « *Bollettino della Sez. It. della Soc. intern. di Microbiologia* » (fasc. X, Oct. 1931), G. PETRAGNANI faisait connaître un phénomène qu'il avait remarqué au cours de recherches sur le moyen le plus convenable pour préparer les extraits du bacille tuberculeux .Il affirmait qu'en mélangeant des bacilles tuberculeux avec du phénol pur cristallisé, dans les proportions de 1 : 20, le phénol passe à l'état liquide et la masse bacillaire disparaît dans le liquide, à l'exception quelques flocons. Le liquide, qu'il nomme « phénol bactérique », devenu trés limpide après centrifugation, devient opalescent en solution dans l'eau distillée par suite de la présence de petits flocons, qui au bout de quelques heures se déposent au fond. Si l'on filtre sur bougie Chamberland L2, le filtrat possède les mêmes caractères que celui simplement centrifugé, même après solution en eau distillée. En faisant des préparations et en les colorant avec la méthode Ziehl-Neelsen, il aurait observé que dans les préparations avec le « phénol bactérique » normal, ou centrifugé et filtré, on n'aperçoit pas de formes bacillaires acido-résistantes; celles-ci, au contraire, se trouvent dans les préparations avec le « phénol bactérique » (centrifugé ou filtré) dissou en eau distillée. Il arrivait donc à cette conclusion que « le phénol diaphanise et isotonise les corps bacillaires, sans les détruire, de manière à les rendre, au point de vue optique, indifférents dans le milieu, insensibles à la force centrifuge, et non adhérents aux pores des bougies poreuses ». Il proposait l'hypothèse (1) de la « recomposition des corps bacillaires dans les milieux liquides dans lesquels les protoplasmes avaient été dispersés ».

Ces résultats furent d'une façon générale confirmés par DESSY (2), contrairement aux recherches de V. PUNTONI (3) et de J. PARAF et A. ABAZA (4).

Dans des communications successives (5) PETRAGNANI a rapporté les résultats d'autres recherches plus minutieuses, confirmant sa conclusion que les bacilles se trouvent effectivement dissous dans le phénol et qu'ils se reconstituent en bacilles typiques toutes les fois que le phénol bactérique est dissous dans un dissolvant: eau distillée, éther, alcool éthylique, alcool méthylique, acétone, benzol, xylol. Il est pourtant nécessaire que le « phénol bactérique » n'ait qu'une réaction légèrement acide, ou neutre, ou légèrement alcaline. Si la réaction est fortement acide, ou fortement alcaline, les colloïdes précipitent en amas amorphes.

Des résultats si contradictoires chez les divers auteurs nous ont poussé à faire des recherches à ce sujet, et dans ce but nous avons demandé au prof. PETRAGNANI une certaine quantité de « phénol bactéri-

que » préparée par lui-même et qui lui ait servi dans ses recherches; il nous en envoya très aimablement, ce dont nous le remercions.

Les résultats de nos recherches, faites en suivant toujours jusqu'aux moindres détails la technique de Petragnani, sont les suivants:

1) Le « phénol bactérique », qu'on nous envoya, se montre parfaitement limpide, transparent, de teinte jaunâtre. En faisant directement des préparations et en les colorant avec le Ziehl-Neelsen, on a pu observer: des zônes et amas de substance amorphe colorée en rose ou bleu, des petits tas de bacilles acido-résistants, quelques uns granuleux, d'autres (dont le nombre varie selon les préparations) parfaitement typiques, avec tous les caractères morphologiques et de coloration du bacille de Koch. En acidifiant le « phénol bactérique » (1 cc. de ph. b. + 3-4 anses d'ac. sulfurique dilué au 10%), ou en l'alcalinisant (1 cc. de ph. b. + 1 anse d'hydrate d'ammonium concentré) le résultat de l'examen microscopique ne change pas très sensiblement, si l'on fait cas des inévitables petites différences qu'on a dans les diverses préparations.

2) En dissolvant le « phénol bactérique » dans l'eau distillée au taux de 5-6%, on voit de suite apparaître un trouble, qui augmente en agitant énergiquement l'éprouvette, du fait de la formation de petits flocons. Si l'on centrifuge cette solution à 3000-3500 tours, pendant 20 minutes, on obtient un sédiment, qui dans les préparations montre, outre les amas de substance amorphes, des formes bacillaires à aspect granuleux et de forme allongée, groupées et isolées, et quelques formes typiques de bacille tuberculeux. Ici aussi, l'alcalinisation ou l'acidification ne produisent pas une sensible différence dans les diverses préparations; cependant il semble que l'acidification favorise la présence évidente des formes bacillaires.

3) En filtrant le « phénol bactérique » sur bougie Chamberland L2, on obtient un liquide limpide avec les mêmes caractères que le liquide simplement centrifugé. Dans les préparations, nous n'avons pas pû observer de formes bacillaires. La solution du filtrat dans l'eau provoque ici aussi un trouble avec flocons, qui par centrifugation forme un sédiment. L'examen microscopique du sédiment ne permit pas de trouver de formes bacillaires typiques acido-résistantes.

Tels sont les résultats de nos recherches, qui ne nous permettent pas de confirmer l'hypothèse et les expériences de Petragnani, par ce que les formes bacillaires sont visibles, et nombreuses, non seulement dans le « phénol bactérique » dissous dans un dissolvant, mais même dans ce produit normal; dans le « phénol bactérique » filtré, elles sont absentes non seulement dans le produit normal, mais même après l'adjonction d'un dissolvant.

Nous devons donc conclure: 1) que le phénol ne dissout pas les corps bacillaires au point de les rendre, indifférents au point de vue optique, dans le milieu, et insensibles à la force centrifuge, 2) que l'adjonction d'un dissolvant au « phénol bactérique » n'entraine aucune reconstitution des corps bacillaires.

Institut d'Hygiène de l'Université royale de Messine.

BIBLIOGRAPHIE

(1) *Boll. della Soc. Ital. di Biologia Sper. - Sez. di Siena.* (Fasc. 2°, febb. 132).
(2) *Boll. della Sez. Ital. della Soc. di Microb.* (Aprile, 1932, pag. 99).
(3) *Boll. della Sez. Ital. della Soc. di Microb.* (Giugno 1932, pag. 99).
(4) *Compt. Rend. Soc. Biologie.* (Tom. CX, n. 21, 1932, pag. 453).
(5) *Boll. della Sez. Ital. della Soc. di Micr.* (Fasc. IX, Sett. 1932).

ZANINONI A. – **Contribution à l'étude du phénomène d' " extinction " au cours de la scarlatine.**

SCHULTZ et CHARLTON, en traitant en 1917 des sujets atteints de scarlatine, avec le sérum de convalescent de cette même maladie, ont observé que l'injection intradermique de ce sérum, pratiquée pendant la période exanthématique, détermine tout d'abord une pâleur de l'exanthème et ensuite sa disparition dans une certaine zone cutanée, tout autour du point où l'injection a été pratiquée.

Au cours de recherches ultérieures les mêmes auteurs ont constaté: 1) que ce phénomène qu'ils ont dénommé « phénomène d'extinction » peut être provoqué même par le sérum normal de l'adulte; 2) que, par contre, le phénomène en question n'est pas provoqué par le sérum d'un scarlatineux pendant la période exanthématique; 3) que le phénomène ne se vérifie au cours d'aucun autre exanthème qui ne soit pas dû à la scarlatine.

Les publications de SCHULTZ et CHARLTON ont été le point de départ de nombreuses recherches instituées dans le but de contrôler l'existence du phénomène, d'en étudier le mécanisme et d'en expliquer la cause. Si l'on prend en considération la littérature très abondante qui existe à ce sujet, on voit que la plupart des chercheurs confirment qu'en effet l'extinction de l'exanthème se produit, quoique d'une façon tout à fait inconstante. Mais on voit aussi qu'il existe encore un profond désaccord au sujet des moyens par lesquels ce phénomène peut être provoqué et, notamment, au sujet de l'interprétation que l'on peut en donner.

Certes, le phénomène dit « d'extinction » n'a pas l'importance que Schultz et Charlton lui avaient donnée pour poser le diagnostic de la scarlatine, et encore moins celle que d'autres auteurs lui avaient ultérieurement attribuée pour établir l'efficacité thérapeutique d'un sérum anti-scarlatineux artificiellement préparé. Je peux le confirmer d'après mon expérience personnelle dans notre Hôpital.

Dumitresco et Jonesco ont communiqué récemment à la Société de Biologie de Bucarest (Voir *C. R. Soc. Biol.*, 1931, T. III, p. 319) les résultats qu'ils ont obtenu en cherchant à reproduire le phénomène en question, au moyen d'une injection de chlorure de calcium. Il me semble que ces recherches sont très importantes, car, en s'orientant vers une nouvelle direction, elles pourraient peut-être nous offrir une explication, plus satisfaisante que toutes celles auxquelles on est parvenu jusqu'à présent. C'est pourquoi, j'ai voulu répéter, tout en y apportant quelques modifications, ces expériences, en profitant de l'abondant matériel dont nous pouvons disposer dans notre Hôpital.

J'ai donc institué deux séries de recherches: dans la première série j'ai utilisé du sérum antiscarlatineux de cheval, à différentes dilutions (solut. 1:10; solut. 1:100) pour les injections intradermiques. Le sérum a été préparé à l'Institut Sérothérapique de Milan. Dans la deuxième série j'ai injecté simultanément du sérum antiscarlatineux de cheval, du sérum normal de cheval et du chlorure de calcium (solut. 2:100).

Mes expériences ont été faites chez des malades dont le diagnostic était sûr et chez lesquels l'exanthème se manifestait généralement avec intensité et ne remontait dans la plupart des cas qu'à 2-3 jours. En général les injections intradermiques ont été pratiquées dans les parois abdominales.

Le phénomène d'extinction se manifestait, d'habitude, vers la dixième heure consécutive à l'injection.

Les épreuves où l'on n'entrevoyait aucun signe d'extinction ont été considérées comme négatives (—).

Celles où l'on observait une zone d'extinction du diamètre de 1 à 1 cm. ½ ont été considérées comme légèrement positives (+); celles où l'on constatait une zone ayant un diamètre de 1 cm. ½ à 2 cm., étaient regardées comme positives (+ +). Et enfin on considérait comme fortement positives (+ + +) les épreuves qui donnaient une zone ayant un diamètre de 3 cm. et plus.

N.º du protocole	Sexe	Age	Jours de maladie	Eruption	Phénomène d'extinction	
					Sérum Solut. 1: 10	Sérum Solut. 1: 100
1 9	F.	3	2	intense	—	—
1175	M.	2	3	intense	—	—
1209	F.	11	3	intense	+ + +	+ + +
1211	F.	5	4	très intense	—	—
1218	F.	11	2	intense	+ +	+
21	F.	17	4	intense	+ +	+ + +
31	M.	6	3	intense	—	—
49	F.	4	3	intense	+	+
22	F.	9	2	intense	+ +	+ +
67	F.	4	2	intense	—	—
68	M.	6	3	intense	+	+
87	F.	10	2	intense	+ + +	+ + +
86	F.	38	4	intense	—	+
92	M.	8	3	intense	+ +	+ +
95	M.	6	3	intense	+	+
104	M.	4	2	intense	+ +	+ +
108	M.	3	4	très intense	—	—
117	F.	10	2	intense	+ + +	+ + +
115	F.	6	2	intense	—	—
154	F.	6	3	intense	+ + +	+ +
151	F.	9	2	intense	+ + +	+ + +
159	F.	8	4	très intense	—	—
170	M.	2	3	intense	—	—
177	F.	5	4	intense	+	+
196	F.	10	3	intense	+ +	+ +
201	M.	9	2	intense	+ +	+ +
203	F.	12	3	très intense	+	+
314	F.	9	4	intense	+	+
354	F.	6	3	intense	+ +	+ +
398	F.	22	3	intense	+ +	+ +
394	M.	25	4	très intense	+	—
412	F.	44	2	très intense	+	+
416	M.	11	4	très intense	+	+
435	M.	7	2	intense	—	+
439	M.	42	3	intense	+ +	+ +
470	M.	5	3	très intense	—	—
480	M.	11	4	très intense	—	—
515	M.	5	4	intense	+	+
525	F.	6	2	intense	+ +	+ +
529	F.	9	3	intense	+ + +	+ +
537	F.	11	3	intense	+ + +	+ + +
557	F.	5	3	intense	+ +	+ +
558	F.	9	5	très intense	+ +	+ +
575	M.	12	3	très intense	—	—
536	F.	7	2	intense	+ + +	+ + +
596	F.	13	3	intense	+ + +	+ + +
614	M.	6	3	intense	+ + +	+ + +
615	F.	7	2	intense	+ + +	+ + +
655	M.	12	3	intense	—	+
668	M.	18	2	intense	—	—
672	M.	10	3	intense	+ + +	+ +
690	F.	12	3	intense	+ + +	+ + +
695	M.	9	2	intense	+	+
696	M.	3	2	intense	+	+

En observant les résultats relevés dans ce tableau, on voit que, même au cours d'exanthèmes très intenses, l'extinction peut manquer, car les deux solutions de sérum antiscarlatineux donnent presque le même pourcentage de réactions positives et les mêmes caractéristiques d'extinction.

IIème Série de recherches.

N.º du protocol	Sexe	Age	Jours de maladie	Eruption	Phénomène d'extinction		
					Sérum antiscarlatineux	Sérum normal	Cl. Ca 2 : 100
744	F.	6	3	intense	—	—	—
749	F.	11	3	intense	—	—	—
762	M.	m. 15	4	intense	+	+	+
768	F.	6	4	intense	+ +	+ +	+ +
782	F.	12	3	intense	+ + +	+ + +	+ +
688	M.	5	2	intense	+ +	+ +	+ +
797	M.	8	3	très intense	—	—	—
800	M.	23	2	intense	+ +	—	—
825	F.	m. 16	3	intense	—	—	—
830	M.	7	3	intense	+	+	+
836	M.	46	4	intense	+ +	+	+
857	F.	m. 16	3	intense	+ +	+ +	+ +
862	F.	6	3	intense	+ +	+ + +	+
884	F.	4	2	très intense	—	—	—
895	F.	8	2	intense	+ + +	+ +	+
898	F.	3	3	intense	+	+	+
907	M.	5	4	intense	+	—	+
856	F.	6	2	intense	—	—	—
923	M.	9	3	intense	+ + +	+ + +	+ +
925	F.	6	3	intense	+ + +	+ +	+ + +
962	M.	11	3	intense	+ + +	+ + +	+ + +
967	M.	7	3	intense	+ +	+ + +	+ +
981	F.	14	3	intense	+ +	+	+
985	F.	9	3	faible	+ + +	+ + +	+ + +
1041	F.	8	2	intense	+ +	+ +	+ +
1072	M.	4	3	intense	—	—	—
1070	F.	8	3	intense	—	—	—

De ce tableau, il ressort une grande analogie entre l'extinction produite par le sérum antiscarlatineux et celle qui est déterminée par le sérum normal, aussi bien que par la solution de chlorure de calcium. La seule différence (et, en cela mes résultats correspondent parfaitement avec ceux de Dumitresco et Jonesco) consiste en ce que, parfois, en utilisant le Cl Ca le phénomène d'extinction ne se manifeste que sur une portion cutanée plus petite et avec moins d'intensité.

Les recherches que j'ai instituées dans un nombre de cas qu'on peut considérer comme important, et la constance des données que j'en ai obtenues, s'opposent, en réalité, à la théorie immunitaire que la plupart

des chercheurs avancent pour expliquer le phénomène. Lorsqu'en injectant dans un même individu scarlatineux, du sérum normal, du sérum anti-scarlatineux, ou une solution de chlorure de calcium, on obtient les mêmes résultats — positifs ou négatifs — par rapport à l'extinction de l'exanthème, il est permis de penser que, dans le mécanisme de production du phénomène, le rôle prépondérant est joué par le facteur individuel et, peut-être, notamment par les réactions des capillaires sanguins.

Des recherches dirigées dans ce sens pourraient sans doute mieux éclairer ce problème.

(Pour la bibliographie je renvoie le lecteur au très beau travail du Dr. LORENZO BIDOLI: *Il significato immunitario del fenomeno di Schultz-Charlton.* Casa Editr. Milani. Padova, 1931).

Höpital Municipal des Contagieux « Agostino Bassi » de Milan.

SOLARINO G. – **Recherches sur le " phénol bactérique tuberculeux ".**

Au cours d'expériences récentes, M. PETRAGNANI (1) a observé une action particulière du phénol pur sur les bacilles de Koch. En effet, en traitant dans un mortier une oese de bacilles tuberculeux par du phénol pur cristallisé (quantité correspondant à une vingtaine de fois le poids des corps bacillaires) et en mélangeant de façon à faciliter un contact intime entre les bacilles et le phénol, il a constaté que les germes semblent se dissoudre peu à peu dans l'acide phénique, tandis que ce dernier se dissout par absorption d'eau. L'auteur a donné le nom de « phénol bactérique » à cette émulsion liquide, *où la masse bacillaire se diaphanise et disparaît presque totalement dans le liquide même.*

Cette *solution phénolique de bacilles*, centrifugée pendant une heure, à 3000 tours, donne un liquide parfaitement limpide qui, après avoir été filtré sur bougie Chamberland L_2 (sous un vide de 40 à 60 cm. de mercure) et délayé dans l'eau distillée, dans la proportion de 1 à 2 %, forme immédiatement des flocons. Dans les préparations microscopiques de ce liquide trouble (ou mieux encore de son précipité), colorées par la méthode de Ziehl-Neelsen légèrement adaptée, on trouve, à côté de petits blocs cyanophiles et de masses acido-résistantes, de véritables bacilles acido-résistants identiques aux bacilles tuberculeux.

Afin d'expliquer le mécanisme du phénomène, l'auteur affirme, en un premier temps, que « *si l'on veut raisonner selon les conception classiques, on doit admettre que le phénol diaphanise et isotonise les corps bacillaires*

sans les détruire: par conséquent, ils deviennent, au point de vue optique, indifférents dans le milieu; il est impossible de les faire précipiter par la centrifugation, et l'on ne parvient pas à les retenir au niveau des pores des bougies filtrantes, car dans cet état d'homogénéité physique ils ne subiraient pas (au moins avec le même intensité que dans la suspension aqueuse) l'attraction des parois poreuses, de sorte qu'ils arrivent à les traverser en quantité considérable ».

Mais, ultérieurement, en rattachant les recherches actuelles sur le « phénol bactérique » à d'autres recherches (2) qu'il avait instituées dans le but de réaliser *in vitro* et extemporanément, le phénomène de v. DEINSE (3) en faisant précipiter des filtrats tuberculeux vivants (cultures en milieu Sauton) ou tués (anatuberculine) avec du chlorure de calcium et du phosphate de sodium, l'auteur abandonnait cette explication qui cadrait avec les données classiques. Il était plutôt enclin à admettre une reconstitution possible des corps bacillaires dans les liquides où ils se trouvaient à l'état de fine dispersion, de sorte que le phénomène, aussi bien dans un cas que dans l'autre, serait « *la résultante d'un fait purement physico-chimique d'un nouveau regroupement des micelles du corps bacillaire, dispersées dans le filtrat* ».

Les recherches de PETRAGNANI ont été répétées par DESSY (4) et les résultats ont été positifs, mais DESSY fait remarquer que le phénomène ne se vérifie pas lorsqu'on alcalinise, même faiblement, le liquide phénolique ou lorsqu'on dissout le « phénol bactérique » dans de l'eau distillée légèrement alcaline: dans ces conditions, la formation du précipité et l'apparition des formes bacillaires seraient empêchées.

PARAF et ABAZA (5), par contre, ont obtenu des résultats totalement négatifs; mais PETRAGNANI remarque que ces auteurs n'ont pas suivi exactement la technique conseillée par lui-même pour la préparation du « phénol bactérique ».

PUNTONI (6) n'a jamais observé de formes bacillaires acido-résistantes dans les frottis du précipité obtenu en délayant le « phénol bactérique » (1%) dans de l'eau distillée (pH = 6,8), et colorés par la méthode originale de Ziehl-Neelsen. Au contraire, dans les frottis colorés à l'aide des artifices de technique proposés par PETRAGNANI (décoloration des frottis à l'acide sulfurique à 5%; puis, traitement à l'alcool pendant 2-3 secondes *au maximum*) il a pu observer parfois des formes analogues à celles décrites par PETRAGNANI, et jusqu'à de véritables formes bacillaires. L'auteur a donné de ces résultats inconstants une interprétation absolument négative; même parce que en employant pour la solution du « phénol bactérique », et pour les réactifs de l'eau distillée filtrée sur bougie, au lieu d'eau distillée ordinaire, on ne peut jamais observer, d'après lui, de formes bactériennes typiques. En effet, si l'on évite cette cause d'erreur représentée par

la présence de ces bactéries dans l'eau distillée utilisée (bactéries de l'eau distillée), on ne pourrait rencontrer que de rares formes pseudo-bacillaires, *alcoolo-solubles,* non colorables par le Ziehl-Neelsen, parce qu'elles ne sont que légèrement acido-résistantes. Ces formes consisteraient (à l'examen microchimique) en acides gras, dans un état physique particulier, c'est-à-dire entre l'état colloïdal amorphe et l'état cristallin; elles n'auraient même pas le caractère de la dérivation spécifique, car on les rencontrerait, non seulement dans les extraits phéniqués des bacilles tuberculeux, mais aussi dans des extraits phéniqués d'une cire végétale.

De plus, sur la base de ses recherches M. PUNTONI serait amené à nier non seulement la reconstitution des corps bacillaires dans les solutions de filtrat du « phénol bactérique », mais encore l'indifférence optique et l'indifférence envers la force centrifuge, aussi bien que la filtrabilité des bacilles tuberculeux en suspension dans le phénol pur, affirmées par PETRAGNANI.

Or, cet auteur a repris tout récemment (7) la question, en pratiquant des expériences qui visent à démontrer l'influence du pH sur la reconstitution des corps bacillaires dans son phénol bactérien centrifugé, mais non filtré; et cela parce que dans le phénol centrifugé et filtré le passage des antigènes partiels du « phénol bactérique » serait empêché (quoique en partie seulement) en vertu de la propriété par laquelle les bougies filtrantes fixent même plusieurs substances dispersées à l'état de solution. On finirait ainsi par obtenir seulement la reconstitution de formes bacillaires très rares.

Au cours de ces dernières recherches, PETRAGNANI a fixé son attention sur le « phénol bactérique » non filtré, aussi en considération du fait que dans des préparations microscopiques faites en utilisant directement son « phénol bactérique » non filtré, il aurait observé seulement dans quelques préparations la présence de rares éléments ayant les caractéristiques des bacilles acido-résistants authentiques. En effet, la plus grande partie du résidu laissé par une oese de phénol, étalée sur une lamelle et évaporée directement à la flamme de Bunsen, serait représentée par des granulations ou par des masses amorphes acido-résistantes, ou non.

Or, en acidifiant son « phénol bactérique » non filtré, ou sa solution en eau distillée jusqu'à obtenir un pH = 4, et en alcalinisant jusqu'à un pH = 7,3, on ne trouverait, dans les frottis du culot de l'éprouvette acide, que des granulations et des masses amorphes acido-résistantes (jamais, ou très rarement, des formes bacillaires acido-résistantes); par contre, dans le culot de l'éprouvette alcaline, on constaterait la présence d'une grande quantité de bacilles typiques, isolés ou en petits groupes, toujours nettement acido-résistants.

En utilisant des dissolvants tels que l'éther sulfurique, l'alcool éthi-

lique et méthilique, l'acétone, le xylol, le benzol, l'auteur serait parvenu à des résultats analogues à ceux qu'il avait obtenu en utilisant les solutions de phénol dans l'eau.

C'est pourquoi il arrive aux conclusions suivantes: la réunion des micelles colloïdales résultant de la dissolution des corps bactériens, et par conséquent la reconstitution des corps bacillaires originaires, est fonction de la réaction du milieu; une réaction nettement acide s'oppose à la réapparition des corps bacillaires, réapparition qui, au contraire, est favorisée par une réaction neutre ou, mieux encore, légèrement alcaline.

***

L'intérêt que présente le phénomène décrit par PETRAGNANI et les discussion animées qu'il a soulevé, m'ont poussé à répéter les expériences sur le « phénol bactérique ». Naturellement, j'ai essayé de me mettre (même pour ce qui concerne les moindres détails) dans des conditions expérimentales identiques à celles qui sont indiquées par l'auteur; ce qui me fut très facilité par suite de l'amabilité avec laquelle Mr. le Prof. PETRAGNANI, lui-même, qui m'envoya des cultures de la souche Vallée et un échantillon de « phénol bactérique » préparé et utilisé par lui pour les expériences ci-dessus.

Les préparations ont été faites en grosses gouttes, et colorées suivant les modifications apportées par M. PETRAGNANI à la méthode de Ziel-Neelsen (décoloration par l'acide sulfurique à 5%, passage rapide dans l'alcool: 2 à 3 secondes seulement). A partir du deuxième groupe de recherches, j'ai eu recours aussi (et avec d'excellents résultats) à l'artifice qui consiste à ajouter aux frottis une goutte de sérum frais de cobaye, afin d'éviter le décollement au cours des opérations successives.

Ensuite, dans le but de contrôler l'affirmation de M. PUNTONI, à propos des bactéries de l'eau distillée, j'ai employé pour la solution du « phénol bactérique », et pour les réactifs, de l'eau distillée filtrée sur bougie Chamberland L_2 au lieu de l'eau distillée ordinaire.

La perméabilité des bougies (Chamberland L_2) était, tour à tour, préalablement vérifiée par la méthode de Petragnani, ou par des cultures en bouillon de *B. prodigiosus*, âgées de 24 heures.

Les recherches pratiquées peuvent être résumées comme suit:

I) 18-8-1932-X. – « Phénol bactérique » N. 1, préparé, suivant PETRAGNANI, d'après une culture de tuberculose bovine, sur milieu de HOHN, âgée de trois mois (souche fournie par les Laboratoires Bactériologiques de la Direction Générale de la Santé Publique):

a) centrifugation pendant une heure, à 3500 tours; dilution à 1%

dans de l'eau distillée, filtrée sur bougie L_2; l'examen bactérioscopique des frottis de la précipitation donne un résultat abondamment positif, avec bacilles de Koch typiques;

b) centrifugation pendant une heure, à 3500 tours; filtration sur L_2 (sur vide de 50 cm. de Hg); dilution à 1% dans de l'eau distillée filtrée sur L_2: la recherche des bacilles de Koch typiques dans le précipité est négative; on constate seulement la présence de granulations alcoolo-résistantes souvent en série;

c) centrifugation et filtration comme ci-dessus; dilution à 1% dans de l'eau distillée ordinaire, non filtrée sur bougie L_2; résultat identique à *b*.

II) 26-8-1932-X. – « Phénol bactérique » N. 2, préparé suivant PETRAGNANI, d'après une culture VALLÉE sur milieu Petragnani, âgée de trois mois (souche fournie par Mr. le Prof. PETRAGNANI):

Centrifugation pendant une heure, à 3500 tours; filtration sur bougie L_2; dilution à 1% dans de l'eau distillée filtrée sur bougie L_2; l'examen bactérioscopique des frottis, en grosses gouttes, du liquide trouble (addition de sérum de cobaye), donne un résultat négatif pour les formes bacillaires typiques; par contre, le résultat des frottis du précipité formé après un séjour de 24 heures à la glacière, donne un résultat positif avec bacilles de Koch typiques. Au bout de 2, 9, 16, 25, 32 jours de glacière, on a constaté un résultat identique, positif, avec formes bacillaires typiques. *Il faut se rappeler que le même résultat positif a été constaté dans les frottis soumis à une action prolongée de dissolvants des graisses, même avec action de la chaleur.*

III) 1-10-1932-X. – « Phénol bactérique » N. 3, préparé suivant PETRAGNANI, d'après une culture VALLÉE, sur milieu Petragnani, âgée de 65 jours (même souche employée pour le phénol N. 2):

Centrifugation pendant une heure, à 3000 tours; filtration sur bougie L_2; dilution à 1% dans de l'eau distillée filtrée sur bougie L_2; frottis du précipité, avec un résultat positif, et bacilles de Koch typiques.

Il faut remarquer qu'une goutte du « phénol bactérique » N. 2 et N. 3, filtrés sur bougie L_2, évaporée rapidement sur une lamelle, montre la présence de bacilles tuberculeux typiques, quoique rares.

IV) 24-10-1932-X. – « Phénol bactérique » non filtré, fourni par Mr. le Prof. PETRAGNANI:

a) phénol acide: 1 cmc. est additionné de 3 oeses (oese normale) d'acide sulfurique à 10%; au bout de 20 minutes, adjonction de 2 cmc. d'éther éthylique; on agite; on laisse sédimenter spontanément; les frottis du liquide acide évaporé directement sur lamelle, donnent un résultat négatif sans formes bacillaires typiques; les frottis du sédiment

acide donnent le même résultat négatif, sans bacilles typiques. On y voit seulement un grand nombre de petits amas et de granulations acido-résistantes;

b) phénol alcalin: on additionne 1 cmc. à 3 oeses d'acide sulfurique à 10%; au bout de 20 minutes, adjonction de 5 oeses d'hydrate de soude à 10%; après 20 minutes, adjonction de 2 cmc. d'éther sulfurique; on agite, on laisse sédimenter spontanément; les frottis du liquide alcalin évaporé directement montrent la présence de bacilles de Koch typiques, quoique rares; le même résultat positif (bien plus abondant) est donné par les frottis du sédiment du même milieu;

c) phénol acide: on ajoute à 1 cmc. de phénol, 3 oeses d'acide sulfurique à 10%; au bout de 20 minutes, adjonction de 2 cmc. d'éther sulfurique; on agite, on laisse sédimenter spontanément; on décante la partie liquide; le liquide limpide et la précipitation sont partagés en deux moitiés:

c 1) liquide N. 1: on l'évapore rapidement sur lamelle, après adjonction préalable, sur la lamelle même, de 2 oeses d'hydrate de soude 10%; le résultat bactérioscopique est négatif: pas de formes bacillaires typiques; on constate seulement la présence de granulations et de petits amas Ziehl-positifs;

c 2) liquide N. 2: adjonction de 2 oeses d'hydrate de soude 10%; au bout de 20 minutes, nouvelle extraction par 2 cmc. d'éther sulfurique; formation d'une nouvelle précipitation légère; évaporation rapide sur lamelle; le résultat est négatif comme ci-dessus, avec absence de formes bacillaires typiques;

c 3) précipitation N. 1: on évapore rapidement sur lamelle, après une adjonction préalable, sur la lamelle même, de 2 oeses d'hydrate de soude à 10%; le résultat bactérioscopique est *abondamment positif*, avec bacilles de Koch typiques;

c 4) précipitation N. 2: adjonction de 2 oeses d'hydrate de soude à 10%; après 20 minutes, on évapore rapidement sur lamelle; le résultat est *abondamment positif*, comme ci-dessus, pour les bacilles tuberculeux typiques.

d) *Controles:*

1) on évapore rapidement sur lamelle *une oese* du « phénol bactérique » non filtré, fourni par Mr. le Prof. PETRAGNANI; les bacilles de Koch sont *absents*;

2) *une goutte* du même phénol est évaporée rapidement sur lamelle: on constate la *présence* — assez fréquente — des bacilles de Koch;

3) on laisse évaporer dans une boîte de Petri, à la température de 40°, 1 cmc. de phénol. On prépare, d'après le liquide sirupeux du résidu (2-3 gouttes), repris par 6 gouttes d'eau distillée, trois frottis:

α) on l'évapore rapidament à la chaleur, sur lamelle; le résultat bactérioscopique décèle de *nombreux* bacilles de Koch typiques, avec des amas granuleux acido-résistants abondants;

β) on laisse évaporer spontanément à l'air: le résultat bactérioscopique met en évidence un nombre de bacilles tuberculeux typiques plus notable que dans α; par contre, les amas granuleux Ziehl-positives sont plus rares;

γ) adjonction de 2 oeses d'acide sulfurique à 10%; après 20 minutes, évaporation rapide, à la chaleur; le résultat bactérioscopique met en évidence l'*absence* de bacilles de Koch typiques; les amas granuleux Ziehl-positifs sont, au contraire, très abondants.

V) 15-1-1933-XI. – Le même « phénol bactérique » non filtré, déjà utilisé dans l'expér. IV):

a) phénol acide: on additionne 3 oeses d'acide sulfurique à 10% à 1 cmc. de ce phénol; après 20 minutes, adjonction de 2 cmc. d'éther sulfurique; on agite, on laisse sédimenter spontanément; on décante la partie liquide, en utilisant la précipitation qui est partagée en deux parties:

a 1) précipitation N. 1: on évapore rapidement sur lamelle, un frottis α: résultat négatif, sans formes bacillaires typiques; présence de nombreux amas granuleux acido-résistants;

précipitation N. 1: on laisse évaporer spontanément un frottis β: le résultat bactérioscopique décèle, parmi des amas Ziehl-positifs, la présence de ***bacilles effilés, très attaqués, rarissimes***;

a 2) précipitation N. 2: on évapore rapidement sur lamelle un frottis α' après adjonction préalable, sur la même lamelle, de 2 oeses d'hydrate de soude à 10%; on voit d'*innombrables* bacilles typiques, et des granulations acido-résistantes rares;

précipitation N. 2: on ajoute à un frottis β' 2 oeses d'hydrate de soude à 10%; on le laisse évaporer spontanément à l'air; le résultat bactérioscopique est identique au résultat précédent.

b) *Controles:*

1) on évapore rapidement une oese sur lamelle: les bacilles de Koch sont ***absents;***

2) on évapore rapidement, sur lamelle, une goutte du même

phénol: on constate la présence de *nombreux* bacilles de Koch, mêmes en amas, parmi des granulations et des sphérules acido-résistantes;

3) on laisse évaporer à l'air une goutte: présence de bacilles typiques plus nombreux qu'en 2; granulations et sphérules Ziehl-positives rares;

4) on évapore rapidement, à la chaleur, une goutte, 20 minutes après l'adjonction d'une oese d'hydrate de soude à 10%, on constate: la présence de bacilles typiques plus nombreux qu'en 2) et en 3); l'absence presque totale de granulations et de sphérules acido-résistantes;

5) on évapore rapidement, à la chaleur, une goutte, 20 minutes après l'adjonction d'une oese d'acide sulfurique à 10%: *absence* de formes bacillaires typiques; amas et petits blocs granuleux Ziehl-positifs très nombreux;

6) on laisse évaporer à l'air une goutte, après adjonction d'une oese d'acide sulfurique à 10%: les bacilles de Koch présents parmi les amas granuleux Ziehl-positifs, sont *rares*, mais typiques;

7) on évapore 1 cmc. de phénol en boite de Pétri, à la température de 40°; on prépare, avec le liquide sirupeux du résidu (2-3 gouttes) et repris par 6 gouttes d'eau distillée, trois frottis:

α) on l'évapore rapidement à la chaleur, sur lamelle: bacilles de Koch typiques, *très nombreux;*

β) on laisse évaporer spontanément à l'air: les bacilles typiques sont plus nombreux qu'en α);

γ) adjonction de 2 oeses d'acide sulfurique à 10%: au bout de 20 minutes évaporation rapide à la chaleur: les bacilles de Koch sont *absents;* il y a seulement des amas acido-résistants fort nombreux.

Considerations générales et Conclusions. — De tout ce qui précède, il ressort des faits qui sont dignes de remarque et précisément:

1) Dans le « phénol bactérique » tuberculeux, préparé d'après la méthode de Petragnani, on constate la présence d'une notable quantité de bacilles de Koch parfaitement conservés au point de vue morphologique.

2) Dans le « phénol bactérique » filtré sur bougie Chamberland L_2 on constate - aussi la présence de bacilles de Koch - quoique rares - parfaitement conservés; il paraît donc que le phénol pur modifie le bacille au point de vue physique, de façon à la rendre insensible à l'attraction des parois poreuses des bougies filtrantes; en suspension phénolique donc, les bacilles koch parviennent à passer à travers les bougies

filtrantes, ainsi qu'on l'avait déjà démontré, en d'autres conditions expérimentales.

En conséquence et comme suite à d'autres essais que j'ai fait, il n'est pas possible de confirmer les conceptions de PUNTONI lorsqu'il attribue les résultats positifs obtenus à la présence des bacilles acido-résistants de l'eau distillée, d'une part, et à la confusion possible entre des formes pseudo-bacillaires et des cristaux d'acides gras, d'autre part.

3) Les granulations et les petits amas Ziehl-positifs présents dans le « phénol bactérique » — filtré ou non filtré — sont l'expression de la bactériolyse déterminée par le phénol pur. Cette bactériolyse est plus intense sous l'action de la chaleur, sans arriver pourtant jusqu'à la destruction complète des corps bacillaires en suspension: cette éventualité se vérifie seulement dans un milieu acide, et d'autant plus qu'on fait agir la chaleur, en raison de la concentration de l'acide qui résulte de l'évaporation rapide du frottis phénolique acide.

Sur la base des recherches mentionnées ci-dessus, le phénomène décrit par PETRAGNANI, au sujet du « phénol bactérique », doit être rangé, en ce qui concerne son mécanisme, dans l'ordre d'idées que cet auteur avait avancées sous forme d'hupothèse, lors de sa première Note (1) (et qui coïncide en grande partie avec l'interprétation donnée par ZIRONI) (8). C'est-à-dire que le phénol diaphanise les corps bacillaires, de façon à les rendre indifférents, au point de vue optique, dans le milieu, et partiellement indifférents à la force centrifuge, aussi bien qu'à l'attraction des parois poreuses des bougies filtrantes.

Institut de Pathologie Générale de l'Université Royale de Messine.

BIBLIOGRAPHIE.

(1) PETRAGNANI G., *Boll. Sez. Ital. Soc. Intern. di Microbiol.*, Vol. III, fasc. 10, 1931.
(2) PETRAGNANI G., *Comunic. à la R. Accad. dei Fisiocritici in Siena*, Séance du 29-1-1932-X; *Boll. Sez. Ital. Soc. Intern. di Microbiol.*, Vol. IV, fasc. 1 et 2, 1932; *Boll. della Soc. Ital. Biol. Sper.*, Vol. VIII, fasc. 2, 1932.
(3) F. VAN DEINSE, *Compt. Rend. de la Soc. de Biol.*, Vol. 107, p. 1058, 1931.
(4) G. DESSY, *Boll. Sez. Ital. Soc. Intern. di Microbiol.*, Vol. 4, fasc. 4, 1932; et *Boll. dell'Istit. Sier. Mil.*, Vol. XI, fasc. V, 1932.
(5) J. PARAF et A. ABAZA, *Compt. Rend. de la Soc. de Biol.*, Vol. 110, p. 453, 1932.
(6) V. PUNTONI, *Boll. Sez. Ital. Soc. Intern. di Microbiol.*, Vol. 4, fasc. 6, 1932.
(7) PETRAGNANI G., *Boll. Sez. Ital. Soc. Intern. Microbiol.*, Vol. 4, fasc. 9, 1932.
(8) ZIRONI A. Vedi: G. DESSY, *Boll. Istit. Sieroterapico Milanese*, Vol. XI, fasc. 5, 1932.

LISTE DES ECHANGES ETRANGERS

Acta Leidensia (Leiden).
Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica (Copenhagen).
Acta Societatis Botanicorum Poloniae (Varsovie).
Anales de la Escuela de Veterinaria de l'Uruguay (Montevideo).
Annales de l'Institut Pasteur (Paris).
Annales de la Société Belge de Medecine Tropicale.
Arbeiten aus den Biologischen Reichsanstalt für Land-und-Forstwirtschaft (Berlin).
Archives de Sciences Biologiques (russe).
Archives Roumaines de Pathologie Expérimentale (Paris).
Archives de Biologie (Cambucy).
Arquivos de Patologia (Lisboa).
Australian Veterinary Journal (Sydney).
Biological Bulletin (Lancaster).
Bulletin of the Agricultural Chemical Society of Japan (Tokyo).
Buletin Eugenic si Biopolitic (Clij).
Bulletin of the New York Academy of Medicine (New York).
Bulletin Office International d'Hygiène Publique (Paris).
Bulletin de la Société des Naturalistes de Veroneje (Veroneje).
Bulletin de la Société de Pathologie Exotique (Paris).
El Dia Medico (Buenos Aires).
Folia Clinica et Biologica (Sao Paulo).
Istanbul Seririyati (Istanbul).
Journal of the American Medical Association (Chicago).
Journal of the Japanese Society of Veterinary Science (Tokyo).
Marseille Médical (Marseille).
Medicina de los Paises Calidos (Madrid).
Medjcjna Boswiadozalna I Spoteczna (Varsovie).
Memorias do Instituto Butantan (Sao Paulo).
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro).
Münchener Tierärztliche Wochenschrift (München).
New York State Agricultural Experimental Station (Genova).
Psychiatric Quarterly (Utica).
Pratik Doktor (Istanbul).
Pregled (Beograd).
Pubblications of the South African Institute for Medical Research.
Rapport Epidémiologique Mensuel de la Société des Nations (Ginevra).
Rewiew of Applied Mycology (Kew).
Revista de Higiene y de Tuberculosis (Valencia).
Revista sud-americana de endocrinologia y immunologia (Buenos Aires).
Revue Bulgare d'Hygiène (Sofia).
Revue d'Hygiène (Paris).
Semana Medica (Buenos Aires).
Skandinavisk Veterinartidskrift (Stockholm).
Studies of Tokugawa Institute (Tokyo).
Veterinary Bulletin (New Haw).
Veterinary Record (London).
Zeitschrift für Pilzkund (Darmstadt).

Dirett. respons.: Dr. Prof. A. Zironi — Ind. Graf. Ital. Stucchi - Milano

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA
SEZIONE ITALIANA

segue ELENCO DEGLI ADERENTI

289. — BALBI prof. G. - R. Clinica Dermosifilopatica, *Padova.*
290. — GIULIANI dott. G. - Piazza Umberto I 11, *Perugia.*
291. — RONDONE dott. F. - Laboratorio Micrografico Provinciale, *Siracusa.*
292. — REVELLI dott. U. - Boulevard des Moulius 14, *Montecarlo.*
293. — PISU dott. I. - Laboratorio Micrografico Provinciale, *Fiume.*

PUNTONI V. et FAVIA N. – **" Bacillus tubercolophilus n. s. " pouvant s'associer d'une façon stable avec la mycobactérie tuberculeuse.**

On sait que le B. tuberculeux n'a pas tendance à s'associer, dans ses cultures, avec d'autres germes. Ce fait tient surtout à la lenteur de son développement. Lorsque d'autres germes viennent s'associer au B. tuberculeux, ils prennent le dessus sur ce dernier dans les repiquages et, par leur développement précoce, rendent le milieu impropre à la multiplication ultérieure du B. de Koch.

Nous voulons, pourtant, relater une observation personnelle sur une association stable, spontanée et de durée indéfinie dans les repiquages du B. de Koch avec un bacille à caractères si particuliers qu'on peut le considérer comme une espèce non encore décrite et pour laquelle nous proposons la désignation de *Bacillus tubercolophilus n. s.*

Cette observation concerne la souche tuberculeuse avirulente T. P., qui a déjà été l'objet d'une note antérieure, faite par l'un de nous (PUNTONI), en collaboration avec M. SABATUCCI (1).

Dès 1926, nous avions constaté que cette souche T. P. se développait sur pomme de terre glycérinée, avec des colonies plus humides, plus aplaties et moins mamelonnées que celles des souches tuberculeuses ordinaires. Cependant, en inoculant ces cultures aux cobayes et en récupérant ensuite le T. P. par de nouvelles cultures, celles-ci se développaient, sur pomme

---

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 19 juillet 1930, T. CIV, p. 1165. – *Annali d'Igiene*, anno 1930, fasc. 7.

de terre glycérinée, avec l'aspect classique du B. de Koch: c'est-à-dire en cultures sèches, en saillie et mamelonées.

Nous avons pu établir que l'aspect humide et aplati des cultures du T. P. était dû à son association stable avec le *B. tubercolophilus*, qui est détruit lors du passage par cobaye, et permet alors au T. P. de se développer avec l'aspect classique.

Le *Bacillus tubercolophilus* montrait, jusqu'à deux ou trois ans, un développement restreint, dans les cultures du T. P., si bien qu'il échappait à la coloration par le Ziehl-Neelsen; mais, dans ces derniers temps, il s'est dévéloppé si abondamment et avec une morphologie si étrange qu'on le constatait aisément dans toutes les préparations. Son isolement est facile. Il suffit d'enrichir le milieu en bouillon ordinaire pendant 24 heures (alors le T. P. ne se développe pas) et puis de pratiquer un isolement sur plaques de gélose-tuberculine: on obtient des cultures pures.

***

Associé avec le T. P., le *B. tubercolophilus* montre un grand pléomorphisme, avec prédominance de formes filamenteuses et entrelacées, souvent présentant des formes en lyres, à clostridium ou spermatozoaires, qui préludent à la production de spores. La sporulation ne semble pas constante (au moins à l'observation morphologique) et les spores sont très grosses et ovalaires. Le bacille n'est ni Gram-résistant, ni acido-résistant. Le spores ne se colorent pas par les moyens ordinaires de coloration des spores, mais elles sont Gram-résistantes. Il est immobile.

Dans les cultures sur milieu à hormones, il se présente typiquement en bâtonnet (0.6-0.8 × 5-6 micron) avec peu de polymorphisme (formes coccoïdes et filamenteuses). Sur les milieux additionnés de tuberculine il présente des aspects variés: courbés, vibrioniens, spirillaires. Dans les cultures on observe difficilement les spores.

Parfois à l'intérieur, on constate des granulations Gram-résistantes et métachromatiques.

Le *B. tubercolophilus* est aérobie facultatif; l'*optimum* de son dévéloppement a lieu à un pH = 7,5-8 et à la température de 37°, mais il supporte des variations notables de réaction et de température; le développement est rapide (en 12 à 24 heures).

Les milieux habituels ne sont pas favorables au développement du *B. tubercolophilus*; en général il ne pousse pas sur la gélose ordinaire et il trouble d'une manière presque imperceptible le bouillon. Si aux milieux ordinaires on ajoute des produits de sécretion du B. de Koch et spécialement la tuberculine (5%), le développement se fait très bien. Une telle

constatation est importante, car non seulement elle rend évidente la tuberculophilie de ce germe, mais aussi elle démontre comment les produits du B. tuberculeux peuvent stimuler le développement de certains microbes, ce qui pourrait avoir lieu aussi dans des conditions pathologiques où le B. de Koch se trouve associé à une flore accessoire.

Les cultures du *B. tubercolophilus* se développent bien aussi dans les milieux à hormones et, encore mieux, si à ces milieux on ajoute de la tuberculine à 5%. Moins favorable est l'addition de substances albumineuses (sérum, oeuf).

L'aspect des cultures en surface sur les milieux à la gélose ainsi complétés, est toujours délicat, eu couches peu abondantes et semi-transparentes. Elles ne sont pas pigmentées, mais en recueillant le voile sur l'anse, de façon à en obtenir une petite masse, on peut, lorsque le développement a eu lieu sur les milieux à la tuberculine, observer une pigmentation brunâtre.

L'ensemencement par piqûre en gelatine à la tuberculine ou à l'hormone donne lieu au développement du germe le long de la piqûre, sans fluidification et avec tendance à la formation de ramifications latérales. Les milieux liquides à la tuberculine deviennent complètement troubles, sans formation de voile; on observe ensuite une sédimentation.

Le germe n'est ni protéolytique, ni peptolytique; il acidifie de nombreux sucres (glucose, galactose, lactose, maltose, dextrose, saccarose, dextrine; pas l'inuline; tardivement et peu la mannite).

Lorsqu'il n'a pas sporulé ,il montre une faible résistance et les cultures peuvent mourir en 7 à 8 jours. Les spores sont, au contraire, très résistantes (un an et, peut-être, même davantage) au vieillissement; 10 minutes à 90° et parfois quelques minutes à 100°; d'ordinaire, plus que le bacille de Koch à l'action de la soude à 4% et de l'ac. sulfurique à 10%.

Il n'est pas pathogène, et les filtrats de ses cultures semblent ne pas être toxiques.

Comme on l'a déjà dit, l'association entre le T. P. et le *B. tubercolophilus* peut être perpétuée par les repiquages sur pomme de terre glycérinée. Ce phénomène peut se produire par ce que le *B. tubercolophilus* se développe peu ou pas du tout sur les milieux ordinaires (pommes de terre), tandis qu'il se multiplie bien aux dépens des produits du B. tuberculeux. L'association lui est favorable parce qu'il peut exploiter le T. P. au fur et à mesure que celui-ci se développe. Le T. P. se borne à tolérer le *B. tubercolophilus*; en effet, dans des recherches sur ce sujet, nous avons constaté que les produits du *B. tubercolophilus* n'offrent aucun avantage pour B. de Koch; bien plus ils empêchent quelque peu son développement.

L'association que nous venons de décrire n'est pas un fait épisodique, savoir restreint à la souche tuberculeuse T. P. Une association identique peut avoir lieu avec d'autres souches de B. de Koch. En effet, en ensemençant le *B. tubercolophilus* dans des cultures de diverses souches tuberculeuses humaines, bovines et aviaires, nous avons obtenu (à l'exception d'une souche humaine) des associations stables et que l'on pouvait repiquer en série. Les premiers repiquages peuvent, cependant, présenter quelques difficultés, dûes au fait que le B. tuberculeux se développe tardivement. Les cultures associées présentent toujours le même aspect humide et aplati, décrit pour le T. P.; mais, en interrompant l'association par le passage par cobaye, on observe que les cultures du B. de Koch récupèrent leur aspect classique.

Il semble que, par son association avec le *B. tubercolophilus* (celle-ci dure depuis plusieurs années), le T. P. n'ait pas subi de modifications morphologiques ni culturales. Nous n'avons pas même pu remarquer que la présence du B. tubercolophile ait poussé à des dissociations dans le sens R-S. Mais le fait que le T. P. est devenu avirulent, pose-t-il la question de savoir si cette modification de virulence ne marquerait pas une variation stable résultant de l'action symbiotique?

A ce sujet, nous avons déjà commencé des recherches; mais ne pouvons pas nous permettre, jusqu'à présent, d'en tirer des conclusions. Tout laisse, cependant, supposer que, s'il doit y avoir des diminutions de virulence, celles-ci se manifesteront à longue échéance et après une action prolongée du bacille associé.

Institut de Bacteriologie de l'Université de Rome.

GIUFFRIDA G. – **Recherches et considérations relatives au contrôle bactériologique du lait.**

Dans la surveillance du lait destiné à l'alimentation, il importe surtout de déterminer chacune des données qui concourent à préciser toutes les qualités hygièniques et sanitaires qu'il doit posséder. Il ne suffit pas, en effet, de se préoccuper de donner un lait à bon marché et parfaitement pur, c'est à dire sans aucune adultération; mais il est surtout nécessaire que ce lait ne puisse pas nuire à la santé du consommateur. C'est à ce titre que le contrôle bactériologique mérite une considération spéciale.

Si nous devons admettre aujourd'hui qu'il n'est pas possible, même avec les principes les plus rigoureux de propreté applicables dans la pratique, d'obtenir un lait ne renfermant aucun germe, il est néanmoins certain que la plus grande partie des germes que nous trouvons abon-

damment dans le lait proviennent de causes externes, éliminables, que l'on peut schématiser en trois ordres de facteurs:

1. le manque des règles les plus élémentaires de propreté dans les étables;

2. le manque de toute règle rudimentaire d'hygiène dans la manière de traire, de recueillir et de transporter le lait;

3. le manque de tout moyen propre à conserver le lait lui-même, après qu'on l'a trait.

Le lait est surtout et tout d'abord contaminé quand on le trait. En général, et sauf quelques rares exceptions, celui qui trait les vaches n'observe même pas les règles les plus élémentaires de propreté, soit en se lavant les mains, soit en lavant les pis des vaches; si bien que les germes répandus sur les mains sales et sur les pis des vaches, couverts parfois de matières fécales, urines, etc., se mêlent à la sécrétion lactée. On recueille généralement celle-ci dans des récipients qui ont été souillés par des fragments de foin, de paille, par des poils, des toiles d'araignée, etc. Un autre élément, non moins important, qui favorise la contamination du lait dans les lieux où on le recueille consiste dans le fait que les récipients qui contiennent le lait sont souvent abandonnés dans l'étable, sans qu'on ait soin de les mettre à l'abri de la poussière de cette étable, saturée de germes.

Ensuite, le transport irrationnel du lait et le manque de toute mesure propre à le conserver, peuvent être cause de la multiplication considérable des germes qu'il contient, d'autant plus rapide que les conditions externes de température leur sont plus favorables.

Après ces quelques considérations d'ordre général, il est évident que le contrôle bactériologique du lait, même s'il doit nécessairement se limiter à des recherches de caractère général et rapide, comme on est obligé de le faire dans la pratique, peut toujours nous en indiquer l'état de pureté et nous renseigner dans chacun des cas, sur les systèmes employés pour la traite et la récolte ainsi que sur les moyens de conservation adoptés.

On comprend, d'après ce que nous venons de dire, qu'actuellement les contrôles bactériologiques du lait soient entrés dans la pratique commune et qu'aux Etats-Unis, par exemple, on les considère comme la base principale de tout le contrôle hygiénique de ce produit.

Plusieurs auteurs se sont occupés de cette question: la plus grande partie d'entre eux se sont efforcés par leurs recherches de déterminer quantitativement les germes exprimés par c. c., soit en les comptant directement, soit en les cultivant sur des plaques de gélose, et de découvrir le coli-bacille, en donnant à la présence de ce germe dans le lait la signification particulière de contamination, spécialement par rapport à son index colimétrique.

Abba, Weigmann, Thöni, et quelques autres auteurs ont mis en évidence la présence constante du coli-bacille dans le lait vendu sur le marché. Kufferats et Savage croient que le coli-bacille ne doit pas se trouver dans le lait recueilli dans de bonnes conditions de propreté. Savage croit en outre que la colimétrie d'un lait pris dans une vacherie peut servir de mesure pour déterminer le degré de contamination du lait, et que l'on peut aussi appliquer cette recherche aux échantillons prélevés dans les laiteries, toujours en admettant que le lait ait été bien conservé et tenu au frais jusqu'au moment de la vente. Cet auteur pense que le lait, aussitôt après la traite, ne doit pas contenir plus d'un coli-bacille par c. c.

Par contre, Ayers et Clemmer sont d'avis que le lait frais, même s'il est recueilli dans les meilleures conditions, peut toujours contenir un petit nombre de micro-organismes du groupe *Coli-aerogenes.*

Neri et Simonetta estiment que l'on peut même contrôler la salubrité du lait, simplement par la détermination du coli-bacille. D'après leurs propres expériences ils ont constaté que le coli-bacille est constamment présent, et quelquefois même en nombre élevé, dans le lait vendu au marché, ramassé et conservé sans précautions spéciales. Au contraire, le lait recueilli d'après les règles les plus élémentaires de propreté, ne contient pas de coli-bacille. Ils ont donc conclu que la présence du coli-bacille dénote une contamination fécale, le peu de propreté des récipients et des mains de celui qui trait, et que la recherche colimétrique peut donc constituer un procédé très utile pour la surveillance de la manière de traire et de recueillir le lait. D'après ces auteurs, un bon lait ne devrait donc pas contenir de coli-bacilles aussitôt après la traite, ou en avoir au maximum quelques unités seulement par c. c.

Lepanto a toujours trouvé le coli-bacille dans le lait vendu sur le marché, tandis qu'il l'a rarement trouvé dans le lait à peine trait; il ne l'a pas trouvé dans le lait frais lorsque celui-ci a été recueilli avec toutes les règles de propreté. Il conclut donc que l'on peut se fier beaucoup plus à la recherche de la colimétrie qu'à toutes les autres épreuves que l'on a faites jusqu'à présent pour déterminer le degré de contamination bactérienne.

Gabbani d'après les recherches faites sur le lait vendu à Gênes croit que l'examen bactériologique fait sur le lait aussitôt après la traite ou pendant la vente, peut donner une idée exacte de la manière dont on a observé les règles de propreté pendant la traite, et peut indiquer si le lait a été bien conservé. En ce qui concerne le *B. coli*, il admet qu'un bon lait ne doit pas contenir plus d'un coli-bacille par c. c.

Boffa arrive aux mêmes conclusions et constate l'importance du contrôle bactériologique.

***

Etant donné le grand intérêt qu'on attache aujourd'hui à cette question, j'ai voulu faire une série de recherches sur des échantillons de lait prélevés à Novare, soit dans les lieux de production, soit dans ceux de vente, afin de me faire une idée précise des conditions hygiéniques dans lesquelles se trouve le lait lorsqu'il est mis sur le marché et d'en tirer quelques conclusions d'ordre pratique.

Dans ce but, j'ai examiné 50 échantillons de lait, prélevés à la vente dans les crémeries et sur le marché, c'est à dire à un intervalle plus ou moins long du moment où il a été trait; 30 échantillons de lait prélevés à l'origine dans les étables (exactement dans 10 étables) tel qu'il provient de la traite; 20 échantillons de lait prélevés à l'origine, en ayant soin auparavant de faire laver les mains de celui qui trait ainsi que les pis des vaches, avec de l'eau et du savon.

TAB. N.º 1. – *Echantillons de lait prélévés dans l'étable au moment de la traite et examinés tout de suite après le prélèvement. Traite et récolte, pratiquées de la manière ordinaire.*

Nombre des germes par cc. compris entre	Nombre des échantillons	Détermination du coli-bacille: coli-bacilles dans 1 cc. compris entre	Nombre des échantillons
25.000 – 50.000	2	1 – 10	5
50.001 – 100.000	4	11 – 20	4
100.001 – 200.000	10	21 – 30	3
200.001 – 300.000	10	31 – 50	3
300.001 – 400.000	2	51 – 70	11
400.001 – 500.000	2	71 – 90	2
		91 – 1000	2
	30		30

TAB. N.º 2. – *Echantillons de lait prélévés sur le marché.*

Nombre des germes par cc. compris entre	Nombre des échantillons	Détermination du coli-bacille: coli-bacilles dans 1 cc. compris entre	Nombre des échantillons
250.000 – 500.000	6	2.500 – 5.000	2
500.001 – 1.000.000	8	5.001 – 10.000	2
1.000.001 – 2.000.000	19	10.001 – 20.000	9
2.000.001 – 3.000.000	14	20.001 – 30.000	15
3.000.001 – 4.000.000	5	30.001 – 40.000	14
4.000.001 – 5.000.000	5	40.001 – 60.000	4
		60.001 – 80.000	2
		80.001 – 100.000	2
	50		50

TAB. N.° 3. – *Echantillons de lait prélévés dans l'étable au moment de la traite et examinés tout de suite après le prélèvement. Traite et récolte du lait pratiquées en adoptant des règles de propreté dans ce but.*

Nombre des germes par cc. compris entre	Nombre des échantillons	Détermination du coli-bacille: coli-bacilles dans 1 cc. compris entre	Nombre des échantillons
1.000 – 2.000	1	absence	10
2.001 – 2.000	1	1 – 5	6
3.001 – 4.000	1	6 – 10	2
4.001 – 5.000	2	11 – 15	2
6.001 – 7.000	3		
7.001 – 8.000	6		
9.000 – 10.000	4		
	2		
	20		20

Pour chaque échantillon de lait examiné, j'ai cru utile de procéder à la détermination du contenu en germes sur plaques de gélose, pour la recherche du *B. coli* et de la colimétrie correspondante.

J'ai fait les recherches personnellement au Laboratoire médico- micrographique de la Province de Novare et je remercie le Directeur, Monsieur le Dr. POLICARPO BANDINI, de l'hospitalité qu'il a bien voulu m'accorder et des excellents conseils qu'il m'a donnés.

***

COLIMETRIE. — Pour la recherche du Coli dans le lait et la colimétrie correspondante, j'ai donné la préférence, parmi les nombreux moyens employés dans ce but, au procédé élaboré par NERI, en utilisant son milieu au bouillon Liebig-peptone-lactosé additionné de rouge phénol (zone de virage du rouge au jaune entre pH: 8,6 et pH: 6,8), ce colorant servant à indiquer l'acidification ou non du milieu.

Je ne décrirai ici ni la préparation du milieu ni le procédé dont on doit se servir pour les recherches correspondantes; je renvoie le lecteur aux travaux originaux bien connus de l'auteur, où il en trouvera la description exacte, ainsi que tout ce qui concerne le principe sur lequel on doit se baser pour l'identification du coli-bacille.

Pour les recherches, on diluait progressivement le lait à examiner dans de l'eau stérilisée par séries de plus de 10 tubes. J'ensemençais 1 cc. de chaque dilution dans chacun des tubes de culture, en obtenant ainsi des ensemencements fractionnés variant de 1 cc. à cc. 0,00001 de lait. Les tubes ensemencés étaient chauffés au bain marie à 37° C. et ensuite placés à l'étuve pendant 18-24 heures.

Je faisais ensuite sur les tubes acidifiés toutes les observations et recherches nécessaires pour identifier le coli-bacille d'après la définition adoptée par NERI lui-même.

***

EXAMEN CULTURAL. — Pour chaque échantillon de lait, renfermé dans des flacons stérilisés, munis d'un bouchon à l'émeri, on faisait généralement trois dilutions dans de l'eau stérilisée, c'est à dire: 1 pour cent, 1 pour mille, 1 pour dix mille. On mettait 1 cc. de chacune des dilutions dans une boîte de Petri sur laquelle on versait environ 12 cc. de gélose dissoute et refroidie à la température de 40-50° c., en tâchant de mêlerparfaitement le lait au milieu nutritif. Après quoi, les plaques étaient placées à l'étuve, et y étaient maintenues pendant 48 heures environ .Ce temps écoulé, on procédait à la numération des colonies.

Pour cette épreuve, comme pour la colimétrie, les recherches étaient faites immédiatement après le prélévement du lait, ou au maximum, une heure plus tard.

Si l'on examine les tableaux n° 1, 2 et 3, où sont reportés les résultats des recherches, on observe que le lait trait à l'étable de la manière habituelle contient par cc. un nombre plutôt élevé de germes, nombre compris entre un minimum de 25.000 et un maximum de 500.000, avec présence constante du coli-bacille en petite quantité.

Dans le lait vendu sur le marché et par conséquent examiné plusieurs heures après la traite, on a trouvé par cc. un nombre tout à fait considérable de germes, nombre compris entre un minimum de 250.000 et un maximum de 5.000.000, avec présence du coli-bacille en très grandes proportions, jusqu'à 100.000 par cc., ce qui indique que toute mesure propre à le conserver a été entièrement négligée.

Dans le lait trait à l'étable selon les règles les plus élémentaires et les plus rudimentaires de l'hygiène (mains du trayeur et pis des vaches lavés), on a trouvé au contraire par cc. un nombre limité de germes, nombre compris entre un minimum de 1000 et un maximum de 10.000, et le plus souvent sans coli-bacille. Ce résultat démontre que quelques règles rudimentaires d'hygiène observées à l'étable, peuvent suffire pour protéger considérablement le lait en ce qui concerne son contenu bactérien, tandis que l'absence de ces règles et de tout procédé propre à le conserver à des températures convenables ou à le protéger contre les contaminations ultérieures, transforment ce précieux aliment en de véritables cultures microbiennes.

Je saisis cette occasion pour toucher seulement en passant, mais toutefois en y insistant, un point mentionné par d'autres auteurs: le problème complexe du lait alimentaire doit être étudié et résolu non seu-

lement aux lieux mêmes de production et aux endroits où on le ramasse, mais aussi là où on le vend.

En effet, si l'on examine les résultats que nous venons de mentionner, on voit combien il est difficile de mettre à exécution tous les procédés qu'hygiénistes, techniciens, industriels sont d'accord pour conseiller afin d'assurer les parfaites qualités alimentaires du lait, aussi longtemps que ces procédés doivent s'appliquer à un lait contaminé à l'excès dès le début.

D'autre part, il ne suffit pas de résoudre dans tous ses détails le problème du ramassage du lait à l'étable; mais il faut protéger cet aliment contre toute autre source de contamination, à laquelle il pourrait être exposé par suite de systèmes défectueux employés pour le transporter, le conserver et le vendre.

Sans aucun doute, dans une Centrale pour le traitement hygiènique du lait, toutes les dispositions sanitaires pouvant garantir au consommateur un lait sain et pur doivent être intelligemment et largement appliquées.

On ne peut par conséquent séparer ces deux points principaux aussi importants l'un que l'autre, et qui constituent la base même de toute la question. Voilà l'affirmation que confirme le Règlement sur le lait alimentaire par son oeuvre d'assainissement aussi vaste que grandiose.

***

Valeur du contrôle bacteriologique. — Ainsi que nous venons de le dire, l'examen bactériologique, adopté comme contrôle systématique dans la surveillance du lait, devra être basé sur des procédés techniques aussi simples et aussi rapides que possible. Nous ne pourrons donc pas attendre de cet examen un résultat d'une valeur absolue, mais bien une « indication » qui, quoique d'ordre relatif, donne l'image de ses conditions de pureté et, par conséquence, de sa valeur hygiénique et sanitaire. Je suis donc d'avis, qu'aux fins de contrôle bactériologique, il est avantageux d'adopter la méthode qui associe les deux procédés, d'exécution facile et rapide, relatifs à la recherche du coli-bacille et du contenu bactérien, plutôt que de limiter les recherches bactériologiques à un seul de ces prodédés.

En ce qui concerne la valeur à attribuer au contrôle bactériologique du lait, me basant sur les considérations exposées ci-dessus et sur les recherches exécutées, j'en suis amené à croire, que pour le lait prélevé à la vente, ainsi que dans les crémeries, sur les marchés, etc., c'est à dire, quelque temps après la traite, les recherches bactériologiques peuvent trouver peu d'application pratique, d'abord parce que le critérium fixant

la limite bactériologique précise à laquelle devrait correspondre ce lait au point de vue de son contenu, soit en germes soit en coli-bacilles, est aléatoire et relatif. En second lieu, si la limite en question est dépassée il ne sera jamais possible de savoir à quoi en attribuer la cause, ni de décider si le fait est dû aux mauvais systèmes de traite ou de ramassage ou de transport ou de conservation qui ont été adoptés, avec la circonstance aggravante que ces systèmes sont généralement employés par plusieurs personnes différentes.

Je considère, par contre, que la recherche bactériologique doit trouver une application pratique indispensable dans le contrôle du lait à employer cru et pour lequel on peut fixer des données bactériologiques précises telles que: absence absolue de coli-bacilles et nombre très limité de germes par cc., même pour un examen exécuté un temps assez long après le moment de la traite. Il est, toutefois, bien entendu que pour ce lait, un institut déterminé ou une personne responsable devra observer rigoureusement toutes les règles opportunes nécessaires à sa conservation.

En outre, l'examen bactériologique du lait trouvera une application utile dans la surveillance à exercer par les Centrales, car pour ces Institutions on pourra fixer et exiger des données spécifiques, facilement contrôlables, de pureté bactériologique.

Enfin, en ce qui concerne le lait prélevé à l'étable de la masse récoltée et soumis à l'examen dans le plus bref délai possible, le contrôle bactériologique pourra nous fournir des éléments précieux pour juger si dans cette étable on observe les principales règles d'hygiène au point de vue traite et ramassage du lait.

Pour conclure, nous dirons donc que nous voyons dans l'examen bactériologique du lait (index colimétrique et contenu bactérien) un moyen de grande importance pour apprécier les conditions hygiéniques et sanitaires du lait lui-même et, lorsqu'il a été exécuté dans des conditions spéciales d'expérience, un moyen grâce auquel nous pouvons nous rendre compte des systèmes employés pour la traite, le transport et le ramassage du lait et des moyens adoptés pour le conserver.

Nous devons donc souhaiter que, chez nous aussi, on adopte, en la disciplinant par des règlements appropriés, la recherche bactériologique comme moyen de contrôle dans la surveillance courante du lait.

RESUME. — L'auteur démontre que l'examen bactériologique du lait (index colimétrique et contenu bactérien) lorsqu'il est exécuté dans des conditions particulières d'expérience, constitue un moyen important pour apprécier le lait au point de vue hygiénique et sanitaire.

Laboratoire d'Hygiène de Novare

BIBLIOGRAPHIE

ABBA, *Rivista d'Igiene e Sanità Pubblica*, 1892, manuale tecnico, 3ª Ed., 1912.
AYERS et CLEMMER, *U. S. Department of Agric. Bull.*, n. 739, 30-XII-1918; *Bull. Pasteur*, 1919, pag. 382.
BALDWIN, *American Journal of Public Health*, 1917.
BOFFA, *L'Igiene Moderna*, 1932.
DE ROSSI, *Microbiologia agraria e tecnica* (U. T. E. T., 1927).
GABBANO, *L'Igiene Moderna*, 1931.
GORINI, *Il Policlinico*, 1920.
KUFFERATH, *Annales Pasteur*, vol. XXXIV, 1919, pag. 420 e pag. 462.
LEPANTO, *L'Igiene Moderna*, 1931.
NERI et SIMONETTA, *Annali d'Igiene*, 1930.
NERI, *L'Igiene Moderna*, 1915; *Acqua Potabile* (U. T. E. T., 1930).
SAVAGE, *The bacteriological examination of food and water* (Cambridge, 191).
THOENI, *Zol. Bakter.*, I Orig., vol. LXXIV, 1914.
WEIGMAN, in SOMMERFELD, *Handbuch der Michkunde* (Wiesbaden, 1909).

MICHELAZZI L. – **Sur une production supposée d'anti-antitoxine.**

Les premières recherches sur les anti-antitoxines ont été faites par BHASFORD. Cet auteur avait observé que lorsqu'on injectait à un animal un sérum antitoxique quelconque (antidiphtérique ou antitétanique), le sérum de l'animal traité avait acquis, au bout d'un certain temps, la propriété de neutraliser *in vivo* et *in vitro* le sérum antitoxique, annulant le pouvoir curatif de ce dernier. Le sérum doué de ces proprietés fut dénommé anti-antitoxique et l'on admit qu'il contenait un anticorps spécifique (anti-antitoxine) apte à neutraliser l'antitoxine. Ensuite, les recherches de BHASFORD ont été renforcées par celles de BORDET sur les antihémolysines. En réalité, l'on devrait considérer l'anti-hémolysine comme une antitoxine, du fait qu'elle neutralise un principe toxique tel que l'hémolysine; mais, tirant son origine de l'immunisation contre un anticorps, elle aurait une stricte analogie avec l'anti-antitoxine.

L'interprétation donnée par BHASFORD du résultats de ses recherches n'a pas été acceptée par tous les chercheurs. DHENE et HAMBURGER ont constaté qu'un sérum antitoxique (antidiphtérique ou antitétanique) provenant du cheval et introduit chez un animal appartenant à une espèce différente, tel que le lapin, disparaissait plus rapidement lorsque l'animal traité par l'antitoxine avait reçu, auparavant, du sérum antidiphtérique ou antitétanique, ou, tout simplement, du sérum normal de cheval. Ces auteurs ont expliqué le phénomène en affirmant que lorsqu'on injecte à un animal du sérum de cheval, soit normal, soit immun, il se forme des précipitines pour le sérum de cheval; par conséquent, ces précipitines se trouvant en contact avec les sérum antitoxiques préparés sur cheval,

vont les précipiter, en déterminant un abaissement du titre antitoxique du sérum. Les deux auteurs tirent donc la conclusion que les anti-antitoxines ne sont autre chose que des précipitines. Par la suite, les recherches de DHENE et HAMBURGER ont été complètement confirmées par SACHAROFF et par KRAUS et PRIBRAM. De plus, ces deux auteurs ont voulu constater si, par analogie avec ce que DHENE et HAMBURGER avaient observé pour l'antitoxine diphtérique, — un sérum agglutinant pour le bacille typhique ou pour celui du choléra perdait son activité quand il avait été opportunément traité par un sérum précipitant spécifique; les résultats expérimentaux ont entièrement confirmé la supposition de KRAUS et PRIBRAM.

VEILL-HALLÉ et H. LEMAIRE ont pratiqué des expériences *in vivo*, en confirmant celles de DHENE HAMBURGER, SACHAROFF, etc.; de plus ils ont constaté *in vitro* qu'un sérum antitoxique de cheval, traité par le sérum précipitant spécifique obtenu du lapin immunisé à l'aide du sérum normal de cheval, perd ses propriétés antitoxiques, pourvu que le sérum précipitant soit en proportion très élevée (environs 10 fois le sérum antitoxique); ils ont admis que l'antitoxine est fixée par le précipité. RÖMER, en étudiant la durée de séjour des sérums antidiphtérique et antitétanique dans l'organisme, a constaté qu'ils disparaissaient plus rapidement lorsque l'animal en question avait reçu, quelque temps avant, du sérum normal de cheval.

J'ai estimé qu'il était intéressant de revenir sur cette question car, malgré les travaux déjà cités, la possibilité d'une production d'anti-antitoxine est généralement admise dans les traités de Pathologie générale et d'Immunologie.

Avant tout, il m'a paru bon de répéter, dans un but de contrôle, des recherches semblables à celles de DHENE et HAMBURGER, de SACHAROFF, etc., afin d'établir le rôle joué par le phénomène de précipitation dans la modification des propriétés antitoxiques des sérums immuns. C'est pourquoi, j'ai traité deux lapins, en leur injectant par la voie intraveineuse du sérum antidiphtérique préparé sur cheval; et, après avoir obtenu un titre précipitant du sérum très élevé, j'ai saigné les animaux au niveau de la carotide. Ensuite, j'ai mélangé, *in vitro:* 1 cmc. de sérum dit anti-antitoxique (anti-cheval) + 10 unités immunisantes de sérum antidiphtérique préparé sur cheval, + 4 doses minima mortelles de toxine diphtérique. Les animaux traités de la sorte ont tous succombé dans un intervalle qui variait de 2 à 4 jours, en présentant les symptômes et les lésions anatomo-pathologiques caractéristiques de l'intoxication diphtérique. Aux cours d'autres expériences, j'ai immunisé des lapins à l'aide de sérum normal de cheval, au lieu de sérum antitoxique. Après en avoir obtenu un titre précipitant du sérum presqu'égal au précédent, j'ai répété

les expériences mentionnées ci-dessus, en obtenant les mêmes résultats. Mes recherches confirment donc celles de DHENE et HAMBURGER, etc.

Quoique toutes ces expériences démontrent qu'à l'aide de la précipitation on peut annuler le pouvoir antitoxique d'un sérum, elles n'excluent pourtant pas qu'à côté du phénomène précipitant il existe aussi un phénomène antitoxique spécifique. J'ai donc voulu voir s'il était possible d'obtenir une anti-antitoxine, en évitant la production du phénomène de précipitation. Il est connu que les sérums antitoxiques ordinaires sont généralement préparés sur cheval. L'organisme, injecté avec ce sérum, devient, au bout d'un certain délai, sensible vis à vis de lui, et il peut présenter les symptômes de l'anaphylaxie lors d'une deuxième injection. Dans le but d'éviter cet inconvénient, on a préparé des sérums antitoxiques sur différents animaux (brebis, boeuf), dits anallergiques (1). J'ai profité précisément de la préparation du sérum antidiphtérique sur deux animaux différents, pour les recherches que j'ai personnellement poursuivies et que je vais relater tout à l'heure. Comme j'avais déjà à ma disposition un sérum dit anti-antitoxique pour l'antitoxine provenant du cheval, j'en ai préparé un autre, identique, pour le boeuf, en cherchant à obtenir le même titre précipitant que pour le sérum précédent anti-cheval. J'ai effectué mes expériences sur des cobayes. Un premier groupe d'animaux recevait, par voie endopéritonéale un mélange d'un cmc. de sérum anti-cheval (considéré anti-antitoxique) + 10 unités immunisantes de sérum antidiphtérique préparé sur le boeuf, + 4 doses minima mortelles de toxine diphtérique. Pour un deuxième lot de cobayes, j'ai utilisé du sérum anti-boeuf (considéré comme anti-antitoxique) et du sérum antitoxique obtenu sur cheval. J'évitais ainsi tout phénomène de précipitation, de sorte que, si l'antitoxine possédait vraiment des propriétés antigéniques, j'aurais dû obtenir l'anti-anticorps correspondant (anti-antitoxine) et, par conséquent, l'abolissement des aptitudes immunisantes propres au sérum antidiphtérique. Au contraire, tous les animaux démeurèrent en de très bonnes conditions de santé, en démontrant par là, que le sérum antitoxique n'ayant pas été neutralisé, avait pu réaliser son action vis-à-vis de la toxine. Des recherches en question, il ressort donc qu'il n'est pas possible de démontrer l'existence d'une véritable anti-antitoxine.

De plus, j'ai constaté, au cours de mes expériences, un fait qui me semble digne de remarque: c'est que le phénomène de la précipitation ne parvient pas à dissocier le complexe: toxine-antitoxine.

En effet, si l'on mélange du sérum précipitant avec du sérum antitoxique avant que celui-ci ne soit venu en contact avec la toxine corres-

---

(1) Je remercie bien vivement ici M.le Prof. ZIRONI, qui a eu l'amabilité de me fournir les sérums antitoxiques et la toxine diphtérique.

pondante, son pouvoir antitoxique est annulé. Si, par contre, on additionne le sérum précipitant lorsque la toxine s'est déjà liée à l'antitoxine, la précipitation s'effectue bien aux dépens du sérum-véhicule de l'antitoxine, et pourtant le complexe toxine-antitoxine ne subit aucune modification.

BIBLIOGRAPHIE

BHASFORD: Voir *Trattato dell'Immunità* (Bordet, Masson Ed., 1920).
BORDET, Voir *Trattato dell'Immunità* (Bordet, Masson Ed., 1920), pag. 377-378.
DHENE et HAMBURGER, *Wien. Klin. Woch.*, T. 20, pag. 817, 1907.
KRAUS et PRIBRAM, *Central. f. Bact.*, I Orig., T. 39, pag. 72, 1905.
RÖMER, *Zeit. f. Immunit.*, I Orig., T. 13, pag. 252, 1914.
SACHAROFF, *Central.* f. *Bact.*, I Orig., T. 39, pag. 99, 1905.
WEILL-HALLE et H. LEMAIRE, *C. R. Soc. Biol.*, T. 61, pag. 114 et 407, 1906.

Institut de Pathologie générale de l'Université R. de Pise.

CESARE ZACH – **Quel terrain solide doit-on préférer dans la pratique de sanatorium pour la recherche et l'isolement du bacille de Koch des matériaux tuberculeux pathologiques?**

Le fait de communiquer les résultats de nos expériences personnelles sur l'emploi des milieux solides pour l'isolement et la culture du bacille de Koch, pourrait sembler superflu, car les travaux publiés ces dernières années sur la question sont en très grand nombre.

L'importance, au point de vue du diagnostic, de la culture du bacille de la tuberculose est universellement reconnue et ce procédé est recommandé de tous cotés, au même titre que l'épreuve biologique. Par contre, il y a divergence d'opinions sur l'utilité d'une méthode de culture plutôt que d'une autre.

Certains auteurs préfèrent un milieu à cause de la simplicité de sa préparation, d'autres conseillent l'emploi d'un milieu différent parce que les germes s'y multiplient plus rapidement, d'autres encore modifient, corrigent et modifient encore en apportant des variations minimes aux rapports, soit en volume soit en poids, des constituants des milieux, en prétendant améliorer le développement, ou simplifier la technique.

Nous avons pu constater dans notre pratique quotidienne, en nous servant très fréquemment des milieux de culture, que la grande majorité des modifications proposées aux formules initiales sont absolument inutiles, sinon nuisibles.

En parcourant la bibliographie médicale des trois dernières années sur cette question, nous avons eu l'impression que le terrain de HOHN est le plus employé, à cause de la simplicité de sa préparation et du dé-

veloppement très rapide des germes. Viennent tout après les terrains de Petragnani, de Loewenstein, de Petroff, etc.

En 1930, Walther communique les résultats très satisfaisante qu'il a obtenus en se servant du milieu de Loewenstein-Hohn pour la recherche du bacille dans les crachats. Sur 80 crachats suspects, il en obtint 4 positifs par enrichissement à l'antiformine, et 13 positifs avec cette méthode de culture.

Malkani Moti (1930) fait l'examen comparatif de 3 milieux: Lubenau-Hohn, Petroff et Petragnani et arrive à la conclusion, assez curieuse en vérité, que le terrain de Petragnani se prête peu à la culture de la mycobactérie.

Terzani (1930), au contraire, en se servant du terrain de Petroff et de celui de Petragnani, trouve que ce dernier est supérieur comme abondance et rapidité du développement.

Knorr et Fiedrich (1930) obtiennent de bons résultats en traitant le matériel soumis à l'examen, par de l'acide sulfurique à 10%, et en se servant du terrain de Hohn pour la mise en évidence du bacille de Koch dans les formes de tuberculose chirurgicale.

Huth (1930) cultive les bacilles des urines, en ensemençant le dépôt selon la méthode de Löwenstein-Sumiyoshi sur le milieu de Lubenau et sur celui de Hohn.

Lundquist (1930) est d'avis que la méthode de Hohn est la plus sûre et la plus pratique pour l'emploi clinique.

Sickmueller (1930), pour cultiver le bacille type bovin, ajoute du vert de malachite au terrain de Hohn et obtient un développement très rapide des germes du matériel infecté des bovidés.

Soentgen (1930) conteste que l'ensemencement sur milieu à l'oeuf, auquel on a ajouté du vert de malachite, puisse remplacer l'épreuve biologique en médecine vétérinaire. Pour le diagnostic du bacille type bovin dans les matériaux d'animaux infectés, l'inoculation aux animaux de contrôle constitue toujours la méthode la plus rapide et la plus simple.

Trossel (1930) se sert avec succès de la méthode de Hohn qu'il ne trouve pourtant pas adaptée à l'isolement du bacille de Koch des excréments, en raison du pourcentage très fort des matières qui contaminent les cultures.

Cunningham, Sunter et Cummings (1930), en examinant 350 crachats au point de vue bactérioscopique avec une méthode de culture semblable à celle de Löwenstein, obtiennent en culture 14,8% de résultats positifs en plus de ceux décélés par simples frottis.

De Angelis (1930) examine différents milieux de culture pour le bacille de Koch, et constate la supériorité du milieu de Petragnani sur les autres, surtout pour isoler le germe la première fois.

SWEANY et EVANOFF (1930) proposent et conseillent un milieu à eux, composé de viande de veau, de lait, de crème et d'oeufs complets, avec ou sans glycérine.

LANDAU (1930) se sert largement, dans la pratique, des méthodes culturales, surtout de celles de HOHN et de PETRAGNANI.

SUNDT (1930) est d'avis que la méthode de culture de HOHN est une aide précieuse pour le clinicien, et a la même valeur que l'inoculation aux cobayes, en présentant en plus l'avantage d'une plus grande rapidité dans les cas de diagnostic positif.

KORTHOF (1930) proclame que la méthode de LÖWENSTEIN-HOHN est supérieure à toutes les autres.

WOLTERS et DEHMEL (1930) communiquent les résultats de leurs recherches avec la méthode de PETRAGNANI, qu'ils considèrent comme la meilleure pour mettre en évidence la mycobactérie de la tuberculose dans les crachats microscopiquement négatifs.

BRINKMANN (1930) établit des expériences comparatives entre la méthode de culture de HOHN et l'épreuve biologique, en se servant de différents matériaux tuberculeux. Bien qu'il considère le terrain de HOHN comme très bon, il termine en affirmant que la méthode biologique est supérieure pour un diagnostic sûr. En moyenne, le temps que les germes mettent à se développer serait de 15 jours.

D'après BUC (1930) pour rechercher les bacilles dans les exsudats de la cavité du pneumo-thorax, il faut se servir du terrain de BESANÇON-GRIFFON (gélose-sang glycériné) qui permettrait d'obtenir le développement dans 92% des cas.

RAFFO (1930) se sert du milieu de PETRAGNANI et de celui de LOEWENSTEIN-HOHN pour cultiver les bacilles de Koch des urines des malades atteints de tuberculose des voies urinaires. Il constate la supériorité de la méthode de PETRAGNANI, par la rapidité avec laquelle il est possible de préparer ce milieu et la précocité du développement.

BANG DSCHENG LI (1930) examine comparativement les milieux LUBENAU-HOHN, PETRAGNANI (sans vert de malachite) et SWEANY-EVANOFF, en se servant, pour ensemencer, de bacilles en culture pure, de crachats et d'urines. Ce serait le milieu de SWEANY-EVANOFF qui donnerait les résultats les moins satisfaisants, même pour le bacille type bovin, pour lequel il devrait être particulièrement employé.

KOPP et RUSINKOWSKAJA (1930) en tachant de trouver un milieu adapté à la pratique courante, ont établi que celui de PETRAGNANI se contamine plus difficilement que celui de HOHN, est le plus facile à préparer, et que le développement le plus rapide s'obtient avec le terrain CECHNOVICER (5 jours).

CURRADO et SOCINO (1930) sont d'avis que le milieu de PETRAGNANI

est supérieur à celui d'HOHN parce qu'on peut le préparer avec moins de difficulté: les causes de contamination sont plus rares et les résultats positifs plus fréquents.

VAN RIEMSDIJK (1930) en étudiant la morphologie des bacilles tuberculeux développés sur les milieux de LÖWENSTEIN, de SUMIYOSHI et d'HOHN, trouve que sur ce dernier le développement des germes est plus abondant.

ACCORIMBONI (1930) conseille le milieu de PETRAGNANI pour la recherche par cultures dans la pratique de pédiatrie.

LAWRYNOWITZ et MIRONOWSKY (1930) en se servant du milieu de BOSSAU-BABDY-HOHN pour la recherche du bacille dans les crachats suspects, obtiennent 88% de résultats positifs.

LOMINSKY (1930) propose un nouveau milieu à base de pommes de terre et de bouillon, auxquels on a ajouté de la lécithine et de la cholestérine.

HAASE a effectué plus de 500 ensemencements sur milieu de HOHN avec des matériaux provenants de sujets atteints de tuberculose chirurgicale, en obtenant un résultat positif supérieur de 85% à celui qu'on a en se servant des méthodes bactérioscopiques simples. Il propose quelques modifications de la méthode primitive et décrit une méthode à lui pour colorer le « substratum » et les colonies dans le but d'avoir des reproductions photographiques macroscopiques des cultures.

JENSEN, HUSTED et ORSKOW (1930) obtiennent le développement des bacilles sur le milieu de PETROFF avec les crachats de malades traités au « Sanocrysin » et microscopiquement négatifs.

SKIBNIEWSKY (1930) tache de démontrer la supériorité de la méthode d'HOHN sur toutes les autres.

MOURIZ (1930) propose un modification de la méthode d'HOHN en ajoutant de la fécule de pomme de terre.

En 1931, DADDI affirme que la méthode de PETRAGNANI vaut l'épreuve biologique, et que la première est supérieure comme rapidité de développement et simplicité.

HERROLD (1931) propose un milieu à base de gélose et d'oeufs.

FRIEDRICH (1931) conseille de se servir, pour la recherche du bacille de Koch, soit de la méthode culturale (HOHN) soit de méthode biologique. Cet auteur a, en effet, obtenu au cours de ses recherches comparatives, certains résultats positifs uniquement par la culture et d'autres seulement avec l'épreuve d'inoculation aux animaux.

IVAAR (1931) communique les résultats de ses expériences, qu'il a continuées pendant une année, en se servant de la méthode de culture de LÖWENSTEIN-HOHN. D'après cet auteur cette méthode donne de bons résultats pour l'examen des crachats, surtout dans les Instituts où il est difficile de faire des expériences sur les animaux.

IWANOWICS et PETERFFY (1931) sont d'avis que les terrains contenant du vert de malachite se prêtent mieux à l'examen bactériologique (milieux PETRAGNANI et KÓVATS).

FELDMANN (1931) propose une modification de détail au milieu SWEANY et EVANOFF (voir plus haut).

STADNICHENKO et SWEANY (1931) conseillent les méthodes culturales pour leur simplicité et leur économie.

TERZANI (1931) trouve que la culture du bacille tuberculeux des exsudats tuberculeux répond moins bien que l'épreuve biologique sur cobayes, mais est supérieure à l'examen microscopique simple du sédiment, pour le liquide cérébro-spinal dans la méningite tuberculeuse.

PERROTTI (1931) en examinant les milieux de PETRAGNANI et d'HOHN, trouve qu'il faut préférer le premier, plus rapide et plus sensible.

KLETZ (1931) cultive le bacille provenant de différents matériaux (même de tissus), suivant la méthode d'HOHN. Il affirme que cette méthode, très facile à réaliser, donne des résultats satisfaisants et devrait être employée sur une échelle plus grande.

POLLAK (1931) fait observer que le développement sur le milieu de LÖWENSTEIN est très rapide (le temps moyen est de 9 jours et demi).

WOLF (1931) pense que le terrain d'HOHN est bien adapté aux nécessités de culture.

FELDMANN (1931) a obtenu de bons résultats, surtout pour les bacilles bovins, avec le milieu de SWEANY et EVANOFF.

HOHN (1931) fait connaitre la technique pour la préparation du milieu Z (on ajoute de l'hématine et du vert de malachite au milieu à l'oeuf).

RONZINI (1931) examine comparativement les milieux de PETROFF, de LUBENAU-HOHN et de PETRAGNANI et obtient, en ensemençant le même matériel, des résultats positifs dans les proportions suivantes: Petroff 63,6%, Lubenau-Hohn 70,4%, Petragnani 80,4% (épreuve biologique 92,9%).

URGOITI et FISCHER (1931) pensent que le milieu à l'oeuf de LOEWENSTEIN est supérieur à tous les autres.

WOOLSLEY (1931) propose une modification au milieu de HERROLD (voir plus haut).

BESANÇON et BUC (1931) conseillent l'emploi des milieux solides en y ajoutant du sang, seulement pour l'examen des liquides purulents. Pour d'autres matériaux, un milieu liquide synthétique à eux serait plus indiqué.

BOZZOLO (1931) se sert avec succès du milieu de PETRAGNANI (contenant 2% de vert de malachite) pour le diagnostic de quelques formes incertaines de tuberculose génitale.

PRESCH (1931) trouve que les bacilles bovins se développent bien sur les milieux contenant du vert de malachite (PETRAGNANI, SICK-MÜLLER).

PETRAGNANI (1931) ajoute de la cire vierge à son milieu et observe que les bacilles qui se sont développés sur ce milieu présentent une morphologie différente: ces bacilles pourraient aussi être rendus plus facilement homogènes. Le milieu à la cire vierge peut aussi servir pour l'isolement et le diagnostic de la souche de tuberculose bovine en partant de matériaux tuberculeux pathologiques.

WOOLLEY, STANLEY et PETRIK (1931) décrivent un milieu à eux pour l'isolement du bacille de Koch, composé de pomme de terre glycérinée, d'oeufs et de violet cristal.

ROMASKEWICH examine trois milieux: LUBENAU, PETRAGNANI et DORSET en se servant de différents matériaux tuberculeux. Le développement le plus rapide eut lieu sur milieu de LUBENAU, ensuite viennent celui de PETRAGNANI et enfin celui de DORSET. Le développement le plus abondant fut observé sur le milieu de PETRAGNANI. L'auteur propose d'ensemencer le matériel sans détruire préalablement la flore bactérienne accessoire. Par cette méthode on pourrait déjà distinguer au bout de 6 à 10 jours des bâtonnets acido-résistants.

En 1932, CORMIO, en faisant une étude comparative des milieux à l'oeuf dont on se sert ordinairement pour la culture du bacille de Koch (PETROFF, LUBENAU-HOHN, PETRAGNANI), donne la préférence au milieu de PETRAGNANI pour sa rapidité, sa sensibilité et pour la simplicité de la méthode et enfin parce que ce « substratum » a une durée très longue.

LEVIN (1932) ensemence des liquides pleuraux sur du milieu HOHN-LÖWENSTEIN. Il obtient, par cette méthode, un pourcentage plus haut de résultats positifs que par les procédés biologique.

DE CARVALHO (1932) pense que le milieu de PETROFF n'empêche pas le développement des germes accessoires, tandis qu'il arrête celui du bacille tuberculeux.

NORTON, JAMES et BROOM (1932) obtiennent avec la méthode culturale de PETRAGNANI, de meilleurs résultats qu'avec l'épreuve biologique.

WAHBY (1932) décrit une méthode et un milieu à lui pour isoler le bacille de Koch.

CUMINGS (1932) obtient, en se servant de la méthode de HOHN, le double de résultats positif de ceux obtenus avec le milieu de CORPER, en employant toujours le même matériel d'ensemencement.

DAHMEN (1932) décrit un milieu et une méthode à lui, qui n'est qu'une modification de celui de PETRAGNANI.

MC. NABB et WILSON (1932) mettent en évidence les avantages de l'examen cultural sur l'examen biologique. Le meilleur parmi les milieux

(Wooley, Petroff, Dorset) dont ils se sont servis est, d'après ces auteurs, celui de Petroff. Les avantages de l'examen en cultures seraient: un pourcentage plus fort de résultats positifs; une plus grande rapidité; moins de possibilités d'erreurs de technique; élimination de l'inconvénient de la mort des animaux de contrôle au cours des expériences; la possibilité de faire un grand nombre de cultures: prix inférieur.

Cerruti (1932) obtient de bons résultats en se servant du milieu de Petragnani.

Clausen (1932) met en évidence l'importance d'une bonne méthode culturale (Petroff) pour la clinique.

Dahl (1932) s'est servi de la méthode d'Hohn et bien qu'il n'eut pas une grande expérience, il pense que cette méthode est d'une grande utilité pour la clinique et pour la pratique. Il propose certaines modifications à la méthode initiale.

Larmola et Salmenkallio (1932) sont d'avis que le milieu de Löwenstein est le plus adapté pour le diagnostic par cultures de la tuberculose. Le lavage, ou bien la neutralisation de l'acide sulfurique, dans le matériel avant l'ensemencement ne seraient point nécessaires.

Goldstein (1932) croit que les milieux solides sont de la plus haute importance pour le diagnostic différentiel de la tuberculose. Il conseille la méthode d'Hohn, surtout pour sa simplicité.

Piccioli (1932) en voulant trouver quel milieu se prête le mieux pour les laboratoires d'hygiène conclut en affirmant que le milieu de Petragnani est supérieur à celui de Petroff.

***

Au laboratoire de bactériologie du *Sanatorium « Vittorio Emanuele III»* sur l'*Aspromonte*, nous avons adopté, depuis plus de deux ans, la recherche en cultures du bacille de Koch au moyen de milieux solides, toutes les fois qu'il n'est pas possible de mettre en évidence le bacille avec les méthodes bactérioscopiques ordinaires.

On fit, en total, 205 examens par cultures. Nous avons employé, en même temps, les milieux de Petragnani, de Petroff, de Hohn et de Vercellana I. On ensemença systématiquement tous les liquides pleuraux, qui provenaient presque tous d'épanchements dans les cavités du pneumothorax.

Le liquide, dans ces cas, après avoir été extrait aseptiquement de la cavité pleurale, était centrifugé dans des tubes stériles et le dépôt était ensemencé par étalement sur plusieurs tubes de chaque milieu, sans l'avoir préalablement enrichi: en même temps, on l'étalait aussi sur un milieu, à la gélose-bouillon, pour mettre éventuellement en évidence la

flore bactérienne accessoire contenue dans l'exsudat. Il était ainsi possible de s'assurer que les milieux n'avaient pas été contaminés pendant leur préparation.

Les cultures sur gélose-bouillon furent, dans tous ces cas, toujours stériles.

Mais, au contraire, les sédiments des urines suspectes, le liquide pleural infecté, les crachats, le matériel fécal et le pus, qui servaient pour la recherche culturale, furent traités de différentes façons, avant de les ensemencer, pour isoler la mycobactérie de la flore bactérienne accessoire.

Il nous parait évident que, parmi tous ces traitements préalables celui qui nous a semblé le plus simple est celui que Hohn a conseillé comme méthode d'ensemencement sur le milieu qui porte son nom.

Nous affirmons, avec Larmola et Salmenkallio, qu'il n'est point nécessaire de laver ni de neutraliser le matériel traité par l'acide sulfurique, avant de l'ensemencer.

Quant aux résultats, concernant l'élimination de la flore bactérienne accessoire, nous avons trouvé équivalentes les méthodes d'Hohn, de Petragnani et de Petroff qui, pour résumer, se servent d'une solution diluée d'hydrate de sodium.

Des trois méthodes nous avons par la suite adopté celle qui paraît techniquement la plus simple, c'est à dire celle d'Hohn.

Daddi, en 1930, s'est proposé d'examiner la méthode de Schiller pour la recherche du bacille de la tuberculose.

Cette méthode devrait produire l'enrichissement en culture du bacille en arrêtant le développement de la flore bactérienne accessoire contenue dans le matériel à examiner, et en favorisant celui du bacille de Koch, en très peu de temps.

Daddi, en se servant de contrôles bactériologiques très rigoureux, ne put constater aucun développement de bacilles tuberculeux dans le terrain de Schiller.

Dernièrement Rappaport (1931) obtint, avec le traitement conseillé par Schiller, 18 % de résultats positifs dans des crachats dont l'examen, aux recherches microscopiques ordinaires, avait été négatif.

Nous avons voulu étudier la méthode de Schiller soit comme substitution à la méthode de l'enrichissement par l'antiformine, soit comme traitement à appliquer avant d'ensemencer les matériaux sur les milieux solides, dans le but d'obtenir un isolement plus satisfaisant et un développement plus rapide du germe tuberculeux.

Les résultats n'ont point été satisfaisants.

Sur 20 crachats négatifs au simple examen microscopique, 4 seulement furent positifs par la méthode de Schiller et 9 avec l'antiformine.

En ensemençant les crachats émulsionnés et laissés pendant 48 heures

dans le liquide de SCHILLER, sur les milieux solides de PETRAGNANI, de PETROFF et d'HOHN, nous avons constamment observé que les germes accessoires se développaient avec abondance et empêchaient le développement du bacille tuberculeux. Nous pensons, par conséquent, que la méthode de SCHILLER, au point de vue pratique, ne se prête pas à la recherche du bacille de Koch dans les matériaux tuberculeux.

CORPER et UYEI (1930) proposent de traiter les crachats avec une solution à 5% d'acide oxalique avant de les ensemencer.

STODTMEISTER (1931) propose le traitement des crachats pour l'enrichissement et pour l'ensemencement sur pomme de terre glycérinée, avec une solution saturée d'urée.

CALLERIO (1931) simplifie la méthode d'HOHN en immergeant de petites parties de crachats, 3 à 4 fois, dans une solution d'acide sulfurique à 15%, et en étalant tout de suite sur les milieux solides.

MOURIZ (1931) diminue la concentration de l'acide sulfurique (jusqu'à 0,01%) et le temps d'immersion des crachats dans la solution avant de les ensemencer.

VAN RIEMSDIJK (1931) diminue ou augmente la concentration de l'acide sulfurique selon la quantité plus ou moins forte de la flore accessoire présente.

En 1931 CORPER et UYEI confirment les résultats satisfaisants obtenus l'année précédente avec la solution à 5% d'acide oxalique.

WAHBY (1932) en décrivant un nouveau milieu de culture pour le bacille de Koch, propose le traitement préalable du matériel à examiner par de l'hydrate de potassium qu'il faut ensuite neutraliser avec de l'acide chlorhydrique.

Parmi ces méthodes celle de CORPER et UYEI, qui se servent de l'acide oxalique, et celle de STODTMEISTER avec l'urée, nous semblent dignes d'être prises en considération par le fait qu'elles représentent une innovation réelle dans les traitements qu'on applique avant l'ensemencement. Nous nous proposons de les examiner par la suite en ce qui concerne leur valeur pratique.

Avant de relater nos résultats nous voulons encore rappeler qu'en 1931 FRANKE avait observé que les bacilles tuberculeux se développent rapidement, en peu de jours, lorsque l'ensemencement sur du milieu d'HOHN était fait avec un forte quantité de matériel, de façon à déposer avec le fil de platine, des petits tas sur la surface du milieu. Dans ces petits tas l'auteur aurait observé, à l'examen microscopique, la présence de bâtonnets acido-résistants même de 1 à 7 jours après l'ensemencement, bien que le matériel fut bactérioscopiquement Koch-négatif.

En nous rendant compte de l'importance que ce résultat pourrait avoir dans la pratique de sanatorium pour un diagnostic cultural très

rapide, nous avons fait des expériences en suivant la méthode de Frankl, en nous servant, en dehors du terrain de Hohn, de ceux de Petragnani et de Petroff.

Pour contrôler exactement les résultats, nous avons ensemencé quelques tubes en étalant le matériel, préalablement traité avec l'acide sulfurique, selon la méthode ordinaire et d'autres tubes furent ensemencés comme Frankl l'a indiqué, en nous servant toujours du même matériel.

Nous n'avons jamais pu observer que les germes se développaient plus rapidement dans les petits tas plutôt que dans les simples frottis, même en faisant souvent des contrôles bactériologiques. Lorsqu'il était possible de révéler microscopiquement la présence de bâtonnets acido-résistants dans le matériel des petits tas, on pouvait les observer aussi dans les cultures simples, aussi bien sur le milieu d'Hohn que sur ceux de Petragnani et de Petroff.

Le temps moyen du développement était naturellement celui de toutes les autres expériences, comme nous le relatons ci-dessous.

Les observations de Frankl peuvent être expliquées en admettant que les germes s'enrichissent après la destruction de la flore accessoire et la centrifugation, et par le fait que les bacilles de Koch perdent souvent leur caractères de coloration après un traitement prolongé par l'acide sulfurique: ils reprennent de nouveau ces caractères après un court séjour sur le milieu de culture. Ce fait fut constaté par Frankl lui-même et nous le confirmons.

A propos de nos résultats, il faut se rappeler que nos cultures ne furent point faites pour contrôler les milieux, mais dans le but de les appliquer à la pratique du sanatorium.

Ce fait est utile au but objectif de nos conclusions.

Nous avons examiné, avec les méthodes culturales, un total de 205 matériaux tuberculeux différents.

Liquide pleural	120
Urines	36
Crachats	32
Excréments	8
Pus d'abcès froids	8
Liquide cérébro-spinal	1

Tous, excepté le liquide cérébro-spinal, qui provenait d'un malade de méningite tuberculeuse, avaient donné des résultats négatifs pour le bacille de Koch au simple examen microscopique.

Presque tous furent ensemencés en même temps sur 4 milieux différents (Petragnani, Petroff, Hohn, Vercellana I).

Dans les tableaux suivants nous résumons les résultats donnés par chaque milieu pour les différents matériaux tuberculeux examinés.

TAB. I. — *Liquides pleurétiques.*

	PETRAGNANI	PETROFF	HOHN	VERCELLANA I
On obtint:				
positifs	70,0%	62,5%	34,6%	22,6%
négatifs	25,8%	33,3%	49,0%	77,4%
contaminés	4,2%	4,2%	16,4%	0,0%

TAB. II. — *Urines.*

	PETRAGNANI	PETROFF	HOHN	VERCELLANA I
On obtint:				
positives	20,2%	19,8%	19,2%	3,4%
négatives	79,8%	80,2%	77,8%	96,6%
contaminés	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

TAB. III. — *Crachats.*

	PETRAGNANI	PETROFF	HOHN	VERCELLANA I
On obtint:				
positifs	34,2%	32,0%	30,0%	15,8%
négatifs	62,4%	64,2%	61,8%	80,8%
contaminés	3,4%	3,8%	8,2%	3,4%

TAB. IV. — *Excréments.*

	PETRAGNANI	PETROFF	HOHN	VERCELLANA I
On obtint:				
positifs	25%	50%	—	—
négatifs	50%	25%	50%	—
contaminés	0%	25%	—	—
positifs mais contaminés	25%	—	50%	—

TAB. V. – *Pus d'abcès froids.*

	PETRAGNANI	PETROFF	HOHN	VERCELLANA I
On obtint:				
positifs	87,5%	87,5%	87,5%	37,5%
négatifs	12,5%	12,5%	12,5%	62,5%

L'ensemencement du *liquide cérébro-spinal* donna un résultat positif sur les quatre milieux.

Le temps de développement fut le suivant:

TAB. VI. – *Temps de développement.*

	PETRAGNANI	PETROFF	HOHN	VERCELLANA I
Moyen (jours)	18	31	21	34
Minimum (jours) .	6	12	8	24
Maximum (jours) .	73	128 (!)	32	36

D'après les résultats de nos examens en cultures, il est évident que le milieu de PETRAGNANI est de beaucoup le plus indiqué. D'abord à cause du pourcentage plus fort des résultats positifs, qui est surtout net pour l'examen cultural des liquides pleurétiques (Tab. I). Ce ne fut que pour l'examen des excréments que le nombre des tubes avec cultures positives sans souillures a été plus fort avec le milieu de PETROFF (Tab. IV).

La supériorité du milieu de PETRAGNANI est aussi démontrée par le pourcentage très bas des contaminations et par le temps du développement qui fut en moyenne de 18 jours: ce milieu donna aussi le temps minimum que nous ayons observé sur les 205 examens en cultures, et qui fut de 6 jours.

Pour ce qui en est de la contamination des cultures, il faut distinguer celle due à la flore bactérienne accessoire contenue dans le matériel à examiner de celle provoquée par les manipulations de préparation du milieu.

Le maximum d'impuretés fut toujours donné par le terrain d'HOHN. A ce sujet, nous avons fait l'expérience que si l'on ne stérilise pas ce terrain après avoir ajouté le bouillon acide à celui naturel qui sert comme eau de condensation, le pourcentage des contaminations arrive à 40%.

En stérilisant les tubes contenant le milieu de HOHN déjà solidifié, d'après les différentes indications des auteurs qui ont modifié cette mé-

thode, nous avons constaté que souvent les résultats positifs diminuent considérablement: ce fait est probablement provoqué par les altérations que le milieu subit lorsqu'après la coagulation on le porte de nouveau à une température élevée.

La quantité minima d'impuretés fut observée dans les cultures sur le milieu de VERCELLANA I, à la fuchsine, que cet auteur a proposé pour l'isolement du bacille tuberculeux.

Mais les résultats positifs obtenus avec ce milieu furent déficients par rapport aux autres; il faut donc en déduire que ce milieu ne favorise pas le développement des germes. En pratique, le milieu de VERCELLANA I ne nous a donc pas donné de résultats satisfaisants.

La supériorité du milieu de PETRAGNANI est aussi due, d'après nous, à la facilité de sa préparation, ce qui est un facteur très important pour étendre l'emploi de la méthode par cultures même aux laboratoires peu outillés.

Nous avons voulu nous rendre compte s'il était possible se le préparer avec des moyens les plus simples, et nous affirmons avoir réussi à préparer « lege artis » le milieu de PETRAGNANI en le faisant coaguler d'une façon particulière dans une étuve à sec ordinaire, ce qui n'est pas possible pour les autres milieux.

Comme conclusion, nous pouvons dire que le milieu de PETRAGNANI nous semble le milieu solide qu'il faut préférer dans la pratique de sanatorium pour isoler et cultiver le bacille de Koch, tant pour la forte proportion de résultats positifs qu'on obtient, que pour la rareté des contaminations, que pour le développement très rapide des germes et, enfin, pour la simplicité de sa préparation.

RÉSUMÉ. — L'auteur, après avoir brièvement relaté les expériences faites pendant les trois dernières années, pour isoler et pour cultiver le bacille de Koch sur différents milieux solides, décrit les résultats de ses expériences portant sur plus de deux ans avec les milieux de PETRAGNANI, de PETROFF, d'HOHN et de VERCELLANA I dans la pratique de sanatorium.

Sur 205 ensemencements de matériaux tuberculeux différents (liquides pleurétiques, urines, crachats, excréments, pus, liquide cérébro-spinal) qui furent faits comparativement sur les quatre milieux, après avoir traité les matériaux contenant une flore bactérienne accessoire par de l'acide sulfurique, d'après les indications d'HOHN, l'auteur a obtenu le plus grand nombre de résultats positifs, dans le plus court laps de temps moyen de développement, en se servant du milieu de PETRAGNANI. Il est d'avis que cette méthode est la plus utile dans la pratique de sanatorium, étant donné que le pourcentage de contaminations est moindre et que ce milieu est très facile à préparer.

Hôpital Sanatorium « Vittorio Emanuele III » Aspromonte.

BIBLIOGRAPHIE.

1930

Corper et Uyei, *J. Labor. a. clin. Med.*, 15.
Walter, *Ztbl. Bakt.*, I Orig., 115.
Malkani Moti, *Beitr. Klin. Tbk.*, 73.
Terzani, *Giorn. Clin. Med.*, 11.
Knorr et Friedrich, *Münch. med. Wschr.*, I.
Huth, *Orv. Hetil.*, I.
Huth et Liebertahl, *R. urol. Chir.*, 29.
Soentgen, *Dtsch. tierärztl. Wschr.*, I.
Lundquist, *Hygica*, 92.
Trossel, *Beitr. Klin. Tbk.*, 73.
Cunningham, Sunter et Cummings, *J. Labor. a. clin. Med.*, 15.
Sickmueller, *Dtsch. tierärztl. Wchschr.*, I.
De Angelis, *Arch. di Biol.*, 6, f. 6.
Sweany et Evanoff, *Tubercle*, 11.
Landau, *Tbk. fürs bl.* (Berlin), 17.
Sundt, *Norsk. Mag. Laegevidensk*, 91.
Korthof, *Nederl. Tijdschr. Geneesk*, II.
Daddi, *Boll. Ist. Sierot. Mil.*, 9.
Wolters et Dehmel, *Ztbl. Bakter.*, I Orig., 117.
Brinkmann, *Tuberkulose*, 10.
Buc, *C. r. Soc. Biol.*, Parigi, 103.
Raffo, *Pathologica* (Genova), 22.
Bang Dscheng Li, *Beitr. Klin. Tbk.*, 75.
Kopp e Rusinkovskaja, *Vrac. Delo*, 13.
Currado e Socino, *Minerva Med.*, II.
Van Riemsdijk, *Zbl. Bakter.*, I Orig. 118.
Accorimboni, *Giorn. Tisiol.*, 9.
Lawrynowicz e Mironowicz, *Gruzlica*, 5.
Lominski, *C. r. Soc. Biol.*, Parigi, 105.
Haase, *Bruns' Beitr.*, 151.
Jensen, Husted e Orskov, *Acta tbc. scand.*, 5.
Skibniewsky, *Polska Gaz. lek.* II.
Callerio, *Riforma med.*, II.
Mouriz, *Klin. Wschr.*, II.
Frankl, *Z. Tbk.*, 59.
Stodtmeister, *Zbl. Bakter.*, I Orig. 118.
Mouriz, *An. Acad. méd.-quir. espan.*, 17.

1931

Daddi, *Riv. Pat. e Clin. Tbc.*, 5.
Herrold, *J. inf. Dis.*, 48.
Fredrich, *Beitr. Klin. Tbc.*, 76.
Svaar, *Norsk. Mag. Laegevidensk*, 92.
Frankl, *Z. Tbk.*, 59.
Corper e Uyei, *Amer. J. clin. Path.*, 1.
Ivanovics e Peterffy, *Orv. Hetil.*, I.
Feldman, *J. Amer. vet. med. Assoc.*, 78.
Stadnichenko e Sweany, *Amer. J. clin. Path.* 1.
Terzani, *Giorn. Clin. med.*, 12.
Perrotti, *Gazz. internaz. med.-chir.*, 39.
Rappoport, *Vopr. Tbk.*, 9.
Pollak, *Med. Klin.*, II.
Kletz, *Vopr. Tbk*, 9.
Wolf, *Revue de la Tbc.*, III, s. 12.
Feldman, *Amer. J. clin. Path.*, 1.

Hohn, *Zbl. Bakter.* I Orig. 121.
Ronzini, *Riforma Med.*, II.
Urgoiti e Fischer, *Revista Tbc.*, 19.
Woolsey, *J. inf. Dis.*, 49.
Besançon e Buc, *Presse méd.*, II.
Bozzolo, *Arch. Ostetr.*, 18.
Hohn, *Klin. Wschr.*, II.
Petragnani, *Atti 3 Congr. Naz. Microbiol.*
Petragnani, *Boll. Ist. Sieroter. Mil.*, 10.
Woolley, Stanley e Petrik, *Amer. Revue Tbc.*, 24.
Romaskevic, *Vopr. Tbk.*, 9.

1 9 3 2

Wahby, *Zbl. Bakter.*, I Orig. 123.
De Carvalho, *Z. Tbk*,. 63.
Norton, Thomas e Broom, *Amer. Rev. Tbc.*, 25.
Levin, *Hygiea*, 94.
Cormio, *Giorn. Batt.*, 8.
Levin, *Beitr. Klin. Tbk.*, 79.
Cumings, *Lancet.*, I.
Dahmen, *Tierärztl. Rdsch.*, p. 373.
Mc Nabb e Wilson, *Canad. publ. Health J.*, 23.
Cerruti, *J. trop. Med.*, 35.
Clausen, *Ugeskr. Laeg.*, p. 639.
Dahl, *Med. Rev.*, 49.
Larmola e Salmenkallio, *Acta Soc. Medic. fenn. Duodecium*, A. 15, n. 15.
Goldstein, *Giorn. Tisiol.*, 8.
Piccioli, *Boll. Istit. Sieroter. Mil.*, VIII.

Dirett. respons.: Dr. Prof. A. Zironi   Ind. Graf. Ital. Stucchi - Milano

DESSY G. – **La chimiothérapie des mycoses.** III[ième] Partie: **Mucoro-mycose.** I[ière] Communication: **Expériences " in vitro ".**

Dans cette quatrième communication sur la chimiothérapie des mycoses, on trouvera la description des résultats des expériences « *in vitro* », qu'ont pour but d'étudier l'action empêchent le développement, et de déterminer le pouvoir bactéricide d'un grand nombre de substances colorantes et de sels métalliques sur les mucoro-mycetes.

Les expériences « *in vivo* » seront relatées dans une autre communication.

Les mucoro-mycètes étudiés furent au nombre de cinq: *Mucor mucedo*, *Mucor pusillus*, *Mucor roseum*, *Mucor Calmette*, *Mucor Boidin*.

J'expose ici la description schématique des expériences.

Pouvoir d'inhibition sur le développement en cultures.

Substances colorantes. — Le pouvoir d'inhibition sur le développement en cultures fut étudié en ajoutant au milieu (gélose Sabouraud) des quantités décroissantes de la substance colorante en question: cette substance était ajoutée au milieu de façon stérile et l'on stérilisait ensuite à nouveau une deuxième fois, à la vapeur sans pression, pendant 10 minutes.

On ajoutait la substance colorante au milieu de culture de façon à obtenir les dilutions suivantes; 1 : 500 – 1 : 1.000 – 1 : 2.000 – 1 : 5.000 – 1 : 10.000 – 1 : 20.000 – 1 : 40.000 – 1 : 100.000. On préparait aussi des tubes de contrôle en ajoutant au milieu de l'eau distillée en quantité correspondante à celle de la substance colorante dont on s'était servi. Les ensemencements étaient faits en partant de cultures de 7 jours, sur gélose Sabouraud, en pleine sporulation.

Les résultats étaient observés 6 jours après l'ensemencement.

Toutes les expériences furent faites à la température de 20 a 25° C., excepté celles avec le *Mucor pusillus* qui furent faites à 37° C., température la plus favorable pour le développement de ce mycète.

Les chiffres qui suivent indiquent la dilution limite qui empêche tout développement en culture.

Groupe du triphènylméthane.

Violet de méthyle (Grübler).

Muc. mucedo	1 : 10.000	*Muc. Boidin*	1 : 2.000
Muc. pusillus	1 : 2.000	*Muc. Calmette*: aucune action	
Muc. roseum	1 : 500		

Vert Brillant (Meister Lucius).

Muc. mucedo	1 : 40.000	*Muc. Boidin*	1 : 40.000
Muc. pusillus	1 : 40.000	*Muc. Calmette*	1 : 40.000
Muc roseum	1 : 40.000		

Vert de Malachite (Grübler).

Mucor mucedo, pusillus, roseum, | *Boidin, Calmette*..... 1 : 40.000

Violet Cristal (Grübler).

Muc. mucedo	1 : 10.000	*Muc. Boidin*	1 : 2.000
Muc. roseum et *pusillus:* aucune action		*Muc. Calmette*	1 : 500

Dahlia (Grübler).

Muc. mucedo	1 : 5.000	*Muc. roseum* et *Muc. Calmette:* aucune action
Muc. pusillus	1 : 2.000	
Muc. Boidin	1 : 500	

Violet de gentiane (Grübler).

Muc. mucedo	1 : 10.000	*Muc. roseum* et *Muc. Calmette:* aucune action
Muc. pusillus	1 : 2.000	
Muc. Boidin	1 : 10.000	

Les couleurs suivantes, appartenant au même groupe, ont montré qu'elles ne possédaient aucun pouvoir d'inhibition sur le développement: Bleu Victoria (Prato), Vert de méthyle (Grübler), Bleu Patent A. (Prato), Vert d'iode (Grübler), Bleu d'aniline (Grübler), Violet de Crésyl (Grübler), Fuchsine (Meister Lucius), Bleu de méthyle (Erba), Bleu Lyon (Grüble), Bleu Cotton (Grübler), Vert Lumière (Grübler), Créso-fuchsine (Grübler).

Groupe des azines.

Violet de méthylène.

Muc. mucedo	1 : 10.000	*Muc. roseum*	1 : 500
Muc. pusillus	1 : 5.000	*Muc. Calmette:* aucune action.	
Muc. Boidin	1 : 10.000		

Les couleurs suivantes, appartenant au même groupe, ont montré ne posséder aucune action: Saffranine (Erba); Rouge neutre (R.A.L.); Induline (Grübler); Rouge de Magdala (Grübler).

Groupe des azodérivés. — Aucune couleur de ce groupe n'est active: Vésuvine (Meister Lucius), Bleu brillant Congo (Prato), Erica (Prato), Vert acide (Meister Lucius), Crisophénine (Prato), Écarlate solide diamine (Prato), Crocéïne brillante (Prato).

Groupe des thiazines. — La Thionine, le bleu de méthylène et le bleu de toluidine, appartenant à ce groupe, sont sans action.

Groupe du thiazol. — La « Primulina » (Prato) et le jaune de thiazol (Prato) furent reconnus inactifs.

Groupe des phtaléines et du pyrone. — Les colorants de ce groupe n'eurent aucune action: Rodamine (Prato), Rodamine S. (Prato), Eosine B. (Grübler), Rosamine acide A. (Prato).

Groupe de l'antraquinone et de l'antracène. — Les colorants ci-dessous n'eurent aucune action: Bleu d'alizarine (Grübler) et « Alizarina viridina » (Prato).

Groupe des oxyazines. — Le Bleu Capri (Prato), le Bleu brillant Crésyl (Grübler) et l'Aurantia (Prato) n'ont aucune action.

Groupe des acridines. — La Phosphine (Prato) n'a aucune action.

Groupe du diphénylméthane. — L'Auranine (Prato) et l'Orcéine sont inactives.

Groupe des dérivés de l'indigo. — L'Indigo carmin est sans action.

Les couleurs suivantes se sont, de même, révélées inactives: Jaune de pioktanine (Grübler), Trypanblau (Meister Lucius), Rouge Carmin (Grübler).

Métaux.

La technique suivie au cours de ces expériences a été la même que celle décrite pour les substances colorantes. Le pourcentage des dilutions a été calculé en poids de métal et non en poids du sel. Les chiffres entre parenthèse indiquent donc la quantité de sel correspondant à 1 gramme de métal.

Cuivre.

Sulfate de cuivre (gr. 3,82).

Muc. mucedo	1 : 2.000	*Muc. Boidin*	1 : 1.000
Muc. pusillus	1 : 2.000	*Muc. Calmette*	1 : 2.000
Muc. roseum	1 : 2.000		

Chlorure de cuivre (gr. 2,52).

Muc. mucedo	1 : 2.000	*Muc. Boidin*	1 : 2.000
Muc. pusillus	1 : 2.000	*Muc. Calmette*	1 : 1.000
Muc. roseum	1 : 1.000		

Acétate de cuivre (gr. 2,49).

Muc. mucedo	1 : 1.000	*Muc. Boidin*	1 : 1.000
Muc. pusillus	1 : 500	*Muc. Calmette*	1 : 1.000
Muc. roseum	1 : 500		

ZINC.

Sulfate de zinc (gr. 2,74).

Muc. mucedo	1 : 1.000	*Muc. Boidin*	1 : 500
Muc. pusillus	1 : 500	*Muc. Calmette*	1 : 1.000
Muc. roseum	1 : 1.000		

Acétate de zinc (gr. 2,40).

Muc. mucedo	1 : 2.000	*Muc. Boidin*	1 : 500
Muc. pusillus	1 : 500	*Muc. Calmette*	1 : 500
Muc. roseum	1 : 500		

NICKEL.

Sulfate de nickel (gr. 4,79).

Muc. mucedo	1 : 10.000	*Muc. Boidin*	1 : 2.000
Muc. pusillus	1 : 2.000	*Muc. Calmette*	1 : 5.000
Muc. roseum	1 : 5.000		

Chlorure de nickel (gr. 4,04).

Muc. mucedo	1 : 10.000	*Muc. Boidin*	1 : 5.000
Muc. pusillus	1 : 5.000	*Muc. Calmette*	1 : 2.000
Muc. roseum	1 : 5.000		

COBALT.

Chlorure de cobalt (gr. 4,04).

Muc. mucedo	1 : 10.000	*Muc. Boidin*	1 : 5.000
Muc. pusillus	1 : 5.000	*Muc. Calmette*	1 : 2.000
Muc. roseum	1 : 2.000		

Nitrate de cobalt (gr. 4,90).

Muc. mucedo	1 : 10.000	*Muc. Boidin*	1 : 5.000
Muc. pusillus	1 : 2.000	*Muc. Calmette*	1 : 2.000
Muc. roseum	1 : 2.000		

Or. — Chlorure d'or (gr. 1,9), aucune action.

Alluminium. — Sulfate d'alluminium (gr. 12,3), aucune action; Chlorure d'alluminium (gr. 8-9), aucune action.

Baryum. — Chlorure de baryum (gr. 1,64), aucune action; Nitrate de baryum (gr. 1,9), aucune action.

Cadmium.

Chlorure de cadmium (gr. 1 95).

Muc. mucedo	1 : 2.000	*Muc. Boidin*	1 : 1.000
Muc. pusillus	1 : 1.000	*Muc. Calmette*	1 : 1.000
Muc. roseum	1 : 1.000		

Sulfate de cadmium (gr. 1 84).

Muc. mucedo	1 : 1.000	*Muc. Boidin*	1 : 1.000
Muc. pusillus	1 : 1.000	*Muc. Calmette*	1 : 500
Muc. roseum	1 : 500		

Molybdène. — Molybdate d'ammonium (gr. 1,9), aucune action.

Uranium.

Acétate d'uranium (gr. 1,7).

Muc. mucedo	1 : 500	*Muc. Boidin*	1 : 500
Muc. pusillus: aucune action		*Muc. Calmette*	1 : 500
Muc. roseum	1 : 500		

Cérium.

Nitrate de cérium (gr. 3,10).

Muc. mucedo	1 : 500	*Muc. Boidin*	1 : 500
Muc. pusillus: aucune action		*Muc. Calmette*	1 : 1.000
Muc. roseum	1 : 500		

Iode. — Iodure de potassium (gr. 1,30), aucune action.

MERCURE.

Bichlorure de mercure (gr. 1,35).

Muc. mucedo	1 : 2.000	*Muc. Boidin*	1 : 2.000
Muc. pusillus	1 : 2.000	*Muc. Calmette*	1 : 2.000
Muc. roseum	1 : 2.000		

Cyanure de mercure (gr. 1,26).

Muc. mucedo	1 : 10.000	*Muc. Boidin*	1 : 2.000
Muc. pusillus	1 : 5.000	*Muc. Calmette*	1 : 5.000
Muc. roseum	1 : 5.000		

POUVOIR BACTÉRICIDE.

SUBSTANCES COLORANTES. — L'étude du pouvoir bactéricide « *in vitro* » a été faite en se servant de la technique suivante: on introduisait la substance colorante, préalablement diluée, avec de l'eau distillée en proportions voulues, dans des tubes à centrifuger stériles: ensuite on les stérilisait à nouveau à la vapeur sans pression pendant 10 minutes.

On ajoutait ensuite dans chaque tube la même quantité d'émulsion de mucor, cultivé sur gélose Sabouraud.

Après avoir laissé en contact, à l'étuve, le mucor et la substance colorante pendant des laps de temps déterminés, on centrifugeait soigneusement les tubes, de façon que tous les germes se déposent au fond. Le dépôt était ensuite lavé stérilement, deux fois, avec de l'eau distillée, pour éliminer la substance colorante, et la partie centrifugée était ensemencée abondamment sur gélose Sabouraud.

Les dilutions des substances colorantes, dont on se servit, furent les suivantes: 1 : 100 – 1 : 200 – 1 : 500 – 1 : 1000. Les temps de contact furent de 1 heure, de 6 heures, 18 heures, 24 heures, 36 heures.

Les contrôles, qui étaient faits en ajoutant l'émulsion de mucor à de l'eau distillée simple, étaient soumis au même traitement. On pratiquait deux expériences sur chaque souche: avec les spores et avec le mycélium seul.

Le mycélium asporogène était obtenu avec des cultures jeunes: les spores en partant de cultures très anciennes sur gélose Sabouraud.

Les chiffres ci-dessous indiquent les dilutions et les temps limites: la lecture des résultats était faite huit jours après l'ensemencement.

Voici les résultats des expériences:

GROUPE DU TRIPHENYLMÉTHANE.

Vert Brillant (Meister Lucius).

Muc. Boidin:	spores	1 : 200	après 60′
		1 : 500	après 6 heures
	mycélium	1 : 500	après 60′
Muc. Calmette:	spores	1 : 200	après 60′
		1 : 500	après 24 heures
	mycélium	1 : 200	après 60′
		1 : 500	après 6 heures
Muc. roseum:	spores	1 : 200	après 60′
	mycelium	1 : 200	après 60′
		1 : 500	après 36 heures
Muc. mucedo:	spores	1 : 200	après 60′
		1 : 500	apres 6 heures
	mycélium	1 : 500	après 60′
Muc. pusillus:	spores	1 : 200	après 60′
		1 : 500	après 24 heures
	mycélium	1 : 200	après 60′
		1 : 500	après 6 heures

Cristal violet (Grübler).

Muc. Boidin:	spores	1 : 100	après 60′
		1 : 200	après 24 heures
	mycélium	1 : 100	après 60′
		1 : 200	après 6 heures
Muc. Calmette:	spores	aucune action	
	mycélium	aucune action	
Muc. roseum:	spores	1 : 500	après 6 heures
	mycélium	1 : 500	après 6 heures
		1 : 1000	après 24 heures
Muc. mucedo:	spores	1 : 500	après 60′
	mycélium	1 : 500	après 60′
		1 : 1000	24 après heures
Muc. pusillus:	spores	aucune action	
	mycélium	1 : 100	après 36 heures

Dahlia (Grübler).

Muc. Boidin:	spores	aucune action	
	mycélium	aucune action	
Muc. Calmette:	spores	aucune action	
	mycélium	1 : 100	après 36 heures
Muc. roseum:	spores	aucune action	
	mycélium	aucune action	
Muc. mucedo:	spores	1 : 100	après 6 heures
		1 : 200	après 24 heures
	mycélium	1 : 100	après 6 heures
		1 : 500	après 36 heures
Muc. pusillus:	spores	aucune action	
	mycélium	aucune action	

Violet de gentiane (Grübler).

Muc. Boidin:	spores	1 : 100	après 36 heures
	mycélium	1 : 100	après 24 heures
Muc. Calmette:	spores	1 : 100	après 24 heures
		1 : 500	après 36 heures
	mycélium	1 : 100	après 24 heures
		1 : 1000	après 36 heures
Muc. roseum:	spores	1 : 100	après 24 heures
		1 : 500	après 36 heures
	mycélium	1 : 200	après 24 heures
		1 : 500	après 26 heures
Muc. mucedo:	spores	1 : 200	après 24 heures
		1 : 500	après 36 heures
	mycélium	1 : 500	après 24 heures
Muc. pusillus:	spores	aucune action	
	mycélium	aucune action	

Violet de méthyle (Grübler).

Muc. Boidin:	spores	aucune action
	mycélium	aucune action
Muc. Calmette:	spores	aucune action
	mycélium	aucune action
Muc. roseum:	spores	aucune action
	mycélium	aucune action

Muc. mucedo:	spores	1 : 100	après 6 heures
		1 : 500	après 24 heures
	mycélium	1 : 100	après 6 heures
		1 : 1000	après 36 heures
Muc. pusillus:	spores	aucune action	
	mycélium	aucune action.	

Pas une des substances suivantes, appartenant à ce groupe, n'a montré de propriétés bactéricides « *in vitro* » pour les mucor: Vert de malachite, bleu Victoria, vert de méthyle, bleu Patent A., vert d'iode, bleu d'aniline, violet de Crésyl, Fuchsine, bleu de méthyle, bleu Lyon, bleu Cotton, vert Lumière, Créso-fuchsine.

Groupe des azines.

Violet de méthylène (Grübler).

Muc. mucedo:	spores	1 : 100	après 24 heures
	mycélium	1 : 200	après 24 heures
		Aucune action sur les autres mucor.	

Les substances colorantes qui suivent, appartenant à ce groupe, ont montré qu'elles n'étaient pas actives: Saffranine, Rouge neutre, Induline, Rouge de Magdala.

Groupe des azodérivés. — Aucune des substances de ce groupe ne possède de propriétés bactéricides « *in vitro* »: Vésuvine, bleu brillant Congo, Erica, Vert acide, Crisophémine, Écarlate solide diamine, Crocéine brillante.

Groupe des thiazines. — Les substances suivantes, de ce groupe, sont inactives: Thionine, Bleu de méthylène, Bleu de tolindine.

Groupe du Thiazol. — La « Primulina » et le Jaune Thiazol n'ont aucun pouvoir bactéricide.

Groupe des Phtaléines et du pyrone. — Les matières colorantes de ce groupe sont inactives: Rhodamine G., Rhodamine S., Eosine B., Rhodamine acide A.

Groupe de l'anthraquinone et de l'anthracène. — Les substances colorantes suivantes n'ont aucune action: Bleu d'alizarine et alizarine viridine.

Groupe des oxyazines. — Le bleu Capri, le Bleu brillant Crésyl et l'Aurantia n'ont aucun pouvoir bactéricide.

Groupe des acridines. — La Phosphine est sans action.

Groupe du diphénylméthane. — L'Auranine et l'Orcéine sont sans action.

Groupe des dérivés de l'indigo. — L'Indigo carmin est inactif.

Les matières colorantes suivantes se sont montrées également sans action: Jaune de piöktanine, trypanblau, Rouge Carmin.

Métaux.

La technique suivie pour la détermination du pouvoir bactéricide des métaux est celle qui fut employée pour les substances colorantes. Le pourcentage des dilutions a été calculé en poids du métal et non en poids du sel. Les chiffres entre parenthèse indiquent, par conséquent, la quantité de sel correspondant à 1 gramme de métal.

Cuivre.

Sulfate de cuivre (gr. 3,82).

Muc. Boidin:	spores	aucune action	
	mycélium	aucune action	
Muc. Calmette:	spores	aucune action	
	mycélium	aucune action	
Muc. roseum:	spores	aucune action	
	mycélium	aucune action	
Muc. pusillus:	spores	1 : 500	après 36 heures
	mycélium	1 : 1000	après 36 heures.

Chlorure de cuivre (gr. 2,52).

Muc. Boidin	spores	1 : 100	en 24 heures
		1 : 200	après 36 heures
	mycélium	1 : 200	après 24 heures
Muc. Calmette:	spores	1 : 100	après 36 heures
	mycélium	1 : 100	après 24 heures
Muc. roseum:	spores	1 : 200	après 36 heures
	mycélium	1 : 200	après 24 heures

Muc. mucedo:	spores	1 : 200	après 36 heures
	mucélium	1 : 200	après 24 heures
Muc. pusillus:	spores	1 : 100	après 36 heures
	mycélium	1 : 100	après 24 heures

Acétate de cuivre (gr. 2,49).

Muc. Boidin:	spores	aucune action	
	mycélium	aucune action	
Muc. Calmette:	spores	1 : 500	après 24 heures
	mycélium	1 : 500	après 24 heures
		1 : 1000	après 36 heures
Muc. roseum:	spores	1 : 200	après 24 heures
	mycélium	1 : 200	après 24 heures
Muc. mucedo:	spores	aucune action	
	mycélium	aucune action	
Muc. pusillus:	spores	aucune action	
	mycélium	aucune action.	

ZINC. — Sulfate de zinc (gr. 2,74), aucun pouvoir bactéricide « *in vitro* ». Acétate de zinc (gr. 2,40), aucun pouvoir bactéricide « *in vitro* ».

NICKEL. — Sulfate de nickel (gr. 4,79), aucune action mucoricide. Chlorure de nickel (gr. 4,04), aucune action contre les mucor.

COBALT. — Chlorure de cobalt (gr. 4,04), aucune action bactéricide « *in vitro* ». Nitrate de cobalt (gr. 4,90) aucune action contre les mucor.

OR. — Chlorure d'or (gr. 1,9), aucune action bactéricide.

ALLUMINIUM. — Sulfate d'alluminium (gr. 12,3), aucune action. Chlorure d'alluminium (gr. 8,9), aucune action.

BARYUM. — Chlorure de baryum (gr. 1,64), aucune action. Nitrate de baryum (gr. 1,9), aucune action.

CADMIUM.

Chlorure de cadmium (gr. 1,95).

Muc. mucedo:	spores	1 : 100	après 36 heures
	mycélium	1 : 100	après 24 heures

Aucune action sur les autres mucor.

Sulfate de cadmium gr. 1,84), aucune action.

MOLYBDÈNE. — Molybdate d'ammonium (gr. 1,9), aucune action.

Uranium. — Acétate d'uranium (gr. 1,7), aucune action

Cérium. — Nitrate de cérium (gr. 3,10), aucune action.

Iode. — Iodure de potassium (gr. 1,30), aucune action.

Mercure.

Bichlorure de mercure (gr. 1,35).

Muc. Boidin:	spores	1 : 1000	après 60′
	mycélium	1 : 1000	après 60′
Muc. Calmette:	spores	1 : 1000	aprés 60′
	mycélium	1 : 1000	après 60′
Muc. roseum:	spores	1 : 1000	après 60′
	mycélium	1 : 1000	aprés 60′
Muc. mucedo:	spores	1 : 1000	après 60′
	mycélium	1 : 1000	après 60′
Muc. pusillus:	spores	1 : 1000	après 60′
	mycélium	1 : 1000	après 60′.

Cyanure de mercure (gr. 1,26).

Muc. Boidin:	spores	1 : 200	après 60′
		1 : 500	après 24 heures
	mycélium	1 : 200	après 60′
		1 : 1000	après 36 heures
Muc. Calmette:	spores	1 : 200	après 60′
		1 : 500	après 24 heures
	mycélium	1 : 200	après 60′
		1 : 1000	après 36 heures
Muc. roseum:	spores	1 : 200	après 60′
		1 : 500	6 heures
	mycélium	1 : 200	après 60′
		1 : 1000	après 36 heures
Muc. mucedo:	spores	1 : 200	après 60′
	mycélium	1 : 200	après 60′
		1 : 200	après 60′
		1 : 1000	après 36 heures
Muc. pusillus:	spores	1 : 200	après 6 heures
	mycélium	1 : 200	après 6 heures
		1 : 500	après 24 heures.

CONCLUSIONS.

Nous avons étudié le pouvoir inhibiteur sur le développement en cultures, et le pouvoir bactéricide « *in vitro* » (soit sur les spores, soit sur le mycélium), de 51 substances colorantes et de 22 sels métalliques sur les mycètes du genre *mucor: Boidin, Calmette, roseum, mucedo* et *pusillus.*

Les substances colorantes qui possédent un pouvoir d'inhibition sur le développement en culture sont les suivantes: Violet de méthyle (1:20.000-1:500), Vert brillant (1:40.000), Vert de malachite (1:40.000), Violet cristal (1:10.000-1:500), Dahlia (1:5000-1:500), Violet de gentiane (1:10.000 1;2000), Violet de méthylène (1:10.000-1:500).

Parmi les sels métalliques, les plus actifs sont les suivants: sulfate de cuivre (1:2000); chlorure de cuivre (1:2000-1:1000); acétate de cuivre (1:1000-1:500); sulfate de zinc (1:1000-1:500); acétate de zinc (1:2000-1:500); sulfate de nickel (1:10.000-1:2000); chlorure de nickel (1:10.000-1:2000); chlorure et nitrate de cobalt (1:10.000-1:2000); chlorure de cadmium (1:2000-1:1000); sulfate de cadmium (1:1000-1:500); nitrate de cérium (1:1000-1:500); bichlorure de mercure (1:2000); cyanure de mercure (1:10.000-1:2000).

Pour ce qui en est du pouvoir bactéricide « *in vitro* », les mêmes substances colorantes (excepté le Vert de malachite) qui s'étaient montrées douées du pouvoir inhibiteur pour la développement en cultures, ont aussi présenté un pouvoir bactéricide assez prononcé. Parmi les sels métalliques les plus actifs, on relève ceux de mercure et de cuivre.

Institut Sérothérapique de Milan - Laboratoires Scientifiques de la Direction.

BATTAGLIA M. – **Expériences sur certains microorganismes pathogènes pour l'étude du phénomène Twort-Herelle.**

Dans une de mes communications (1), j'ai attribué le phénomène Twort-Herelle à l'autolyse des microorganismes et j'ai en particulier affirmé que ce phénomène constitue une phase de la vie même des microorganismes avant qu'elle s'éteigne. Dans toutes les cultures, on observe qu'au fur et à mesure qu'elles vieillissent les formes complètes des microorganismes (c'est-à-dire les formes que pour chaque microorganisme étudié nous sommes habitués à observer d'ordinaire dans les cultures

(1) « Nouvelles idées et conceptions anciennes sur le traitement et la prophylaxie des maladies infectieuses », *Il Morgagni*, nº 36, année 1932.

fraîches « *in vitro* » et dans les tissus animaux), tendent à devenir moins nombreuses. Plus la culture est âgée, plus augmente le nombre des petites formes; en général, ces formes prennent dans les cultures, l'aspect de grains plus ou moins petits.

Si les formes entières du microorganisme que l'on étudie sont visibles dans la culture, elles possèdent une chimiotaxie positive pour les formes granuleuses. On observe alors la forme complète normale du microorganisme entourée par la forme granuleuse et comme incluse dans celle-ci, ou bien la forme coccique ordinaire au milieu d'une masse de petites granulations.

Plus le temps passe, plus disparaissent dans la culture liquide les formes ordinaires des microorganismes; on finit par n'avoir plus que les formes granuleuses, plus ou moins petites, mais encore visibles à l'examen microscopique avec l'objectif à immersion et possédant la réaction chromatique ordinaire du microorganisme correspondant.

Après être passée par cette phase, toute la culture se trouve en état de lyse, et on ne voit plus aucune forme de microorganisme en l'examinant à l'immersion homogène. Sur fond noir toutefois, on observe des petites formes granuleuses mobiles.

Cette observation est confirmée par l'examen biologique: c'est-à-dire que jusqu'à cette dernière phase on obtient des cultures du microorganisme correspondant sur les milieux convenablement adaptés à cette culture. Chez l'animal réceptif pour ce germe, l'inoculation de cette culture donne lieu à l'infection correspondante, soit immédiatement, soit après quelques passages qui rendent le microorganisme plus virulent.

Lorsque la lyse de la culture est totale, c'est-à-dire lorsque on n'observe plus aucune forme granuleuse mobile sur fond noir, si on l'inocule à l'animal on n'obtient plus qu'une toxicémie plus ou moins prononcée; ou bien on n'a aucune réaction particulière. Ce n'est que si l'animal a été préalablement infecté avec le microorganisme en question, ou s'il en a souffert de l'infection naturelle, qu'il se produit un état allergique plus ou moins marqué.

Dans les différentes phases expérimentales on remarque toujours que ces cultures vieilles ont un pouvoir lytique vis-à-vis des cultures jeunes du germe correspondant.

Après un laps de temps suffisamment long, ce pouvoir lytique est inversement proportionnel à l'âge de la culture en état de lyse, et on observe particulièrement que: le pouvoir lytique est au maximum lorsque toutes les formes complètes du microorganisme ont disparu de la culture et que celle-ci est complètement remplie par les formes granuleuses plus ou moins petites; le pouvoir lytique, enfin, est au minimum lorsque les formes granuleuses, plus ou moins réduites, ont totalement disparu, à l'observation de la culture sur fond noir.

Ce pouvoir lytique se manifeste non seulement sur les cultures jeunes du microbe correspondant, mais aussi, d'une façon plus ou moins prononcée, sur les germes voisins, qu'on appelle « du groupe », comme il se produit pour les agglutinines.

Ces observations répétées, en culture et à l'épreuve biologique, expliquent les divergences d'interprétation de divers auteurs qui ont attribué le phénomène Twort-Hérelle à une forme vivante de microorganisme, tandis que d'autres ont affirmé que ce phénomène était produit par une véritable action fermentaire.

Ces deux affirmations sont exactes selon la phase où se trouve la lyse du microorganisme en question. Le phénomène n'est donc que le résultat d'une autolyse selon la phase de la vie (plus ou moins à son début en activité, ou en déclin) des microorganismes.

De ces recherches, bien qu'elles n'aient porté que sur un nombre restreint de germes différents, mais étant donné qu'elles ont été poursuivies pendant plusieurs années, il est possible d'affirmer — comme une probabilité toutefois — que le phénomène autolytique et lysogène, comme nous l'avons vu, est une caractéristique de la vie de tous les microorganismes, depuis les schizomycètes jusqu'aux protozoaires.

Institut de Clinique chirurgicale de l'Université Royale de Naples.

REVELLI UMBERTO – **Recherches sur la présence du bactériophage dans les matières fécales des malades de diphtérie.**

On sait que le bactériophage, bien que présent un peu partout, se trouve avec une certaine facilité dans les matières fécales des malades et des convalescents de diverses maladies infectieuses. D'HERELLE, en effet, le decouvrit dans les excréments de convalescents de dysenterie bacillaire.

Ensuite, on a cherché ce germe dans toutes les excrétions et toutes les sécrétions: salive, mucus nasal, humeur aqueuse, larmes etc. VITALI MAZZA en 1924, TRANIA, GARDENGHI en 1929, ont signalé la présence du bactériophage pour le *b. pyocyaneum* et pour les bactéries de PEREZ et de LOEWEMBERG-ABEL, dans la sécretion nasale d'individus ozèneux et dans le mucus nasal de sujets sains.

DONADEI, dans notre laboratoire, a examiné, en suivant la technique de GARDENGHI, 32 cas (recherche du bactériophage dans le mucus nasal de sujets normaux). Les résultats obtenus furent constamment négatifs: l'auteur, en somme, n'a jamais réussi à mettre en évidence le bactério-

phage même en se servant de méthodes spéciales pour en augmenter l'activité, en pratiquant de nombreux passages en contact avec des cultures en bouillon, après filtration.

L'auteur pense que les résultats positifs obtenus par les chercheurs cités plus haut, doivent être considérés comme dus à des circonstances exceptionnelles.

GIANI fit des recherches sur les larmes de 18 individus dont 5 étaient atteints de différentes formes de conjonctivite subaigue, 8 souffraient de trachome à des stades différents et 5 de conjonctivite aigue.

L'auteur obtint 17 cas négatifs et 1 cas douteux. Ce dernier donna effectivement une lyse microbienne, mais le phénomène de lyse pouvant être reproduit, il est d'avis qu'on ne peut pas l'attribuer au bactériophage.

Mon but a été de faire des recherches sur la présence du bactériophage dans les matières fécales de malades de diphtérie avec diverses localisations, à différentes périodes de la maladie et pendant la convalescence.

Le diagnostic de l'infection fut démontré bactériologiquement pour chaque cas.

Voici la technique que j'ai suivie: je préparais une émulsion des matières fécales en solution physiologique stérile, et la maintenais à 37°. à l'étuve pendant 24 heures; je la filtrais ensuite sur bougie Berkfeld W. J'ajoutais alors 0,5 cc. du liquide filtré à 5 cc. de culture en bouillon, de 24 heures, de *Corynobacterium diphteriae* et laissais les deux liquides en contact pendant 10 minutes. Le mélange était ensuite ensemencé sur milieu de Loeffler (plaques ou bien tubes inclinés); en même temps j'ensemençais aussi du matériel diphtérique prélevé de la culture initiale en bouillon, mais ne contenant pas de filtrat.

Après les avoir laissées à l'étuve à 37° pendant 24 et 48 heures, on examinait les cultures pour voir si elles présentaient des zônes caractéristiques chagrinées ou des tâches vierges, expressions dont on se sert pour indiquer l'inhibition par lyse de la culture.

La présence du bactériophage fut aussi recherchée par la méthode, bien connue, des cultures en milieu liquide.

Le nombre des sujets examinés fut de 28, et les résultats furent toujours négatifs.

En supposant que l'action du bactériophage ne puisse se manifester uniquement que par des cultures successives, on repiqua plusieurs fois la culture maintenue auparavant en contact avec le liquide filtré: ici aussi les résultats furent constamment négatifs.

Institut de Bactériologie et d'Immunologie de l'Université Royale de Turin. Laboratoire de Recherches scientifiques de l'Hôpital « Amedeo di Savoia » pour les Maladies Infectieuses.

BIBLIOGRAPHIE.

D'HERELLE F., « Le bactériophage et son comportement », *Masson*, Paris, 1926.
— *Baillières*, 1930; *Tyndall et Cox*, Londres.
VITALI MAZZA, *Igiene moderna*, Juillet 1924.
MELLO G., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, vol. III, n. 10, 1929.
FRANCO E., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, vol. III, n. 10, 1929.
RACCHIUSA S., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, vol. IV, n. 5, 1929.
GARDENGHI G., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, vol. IV, n. 5, 1930.
DONADEI G., *Bol. Soc. Intern. de Microb.*, fasc. IX, Septembre 1930.
ALESSANDRINI et SABBATUCCI, *Annali d'Igiene*, 1930, n. 1.
SEGRE S., *Bollettino Istituto Sieroterapico Milanese*, Janvier 1930.
PRANSUITZ C., *Lancet*, Septembre 1927.
RIEUX J., *Journal des Praticiens*, n. 21, 1929.
GIANI P., *Archivio d'oftalmologia*, A. 38, vol. XXXVII, n. 2, 1931-XI.
LAKRUM et SEMMENS, *Michigan Depart. of Health. Lausing.*
ROSENTHAL P., *La Presse Médicale*, n. 42, 1930.
BERGSTRAND H., *Cbl. f. Bakt. Oriz.*, vol. CXVI, n. 6-8, 1930.

BONINO MARIO – **Recherches par cultures sur les sédiments urinaires pour le diagnostic rapide de la tuberculose rénale.**

SAENZ et EISENDRATH ont démontré, tout dernièrement, que les *microcultures* ont une grande importance pour diagnostiquer avec rapidité la tuberculose urinaire. Il me semble que c'est plutôt le cas de parler de diagnostic rapide et non de diagnostic précoce — comme disent les auteurs — car les avantages de cette méthode consistent exclusivement dans la rapidité avec la quelle se manifestent les microcolonies et non dans la précocité du diagnostic. Lorsqu'on parle, en effet, de précocité, on a tendance à penser à un diagnostic à faire dès les premiers symptômes de la lésion rénale.

Bien que l'examen par cultures soit beaucoup plus rapide que l'épreuve biologique, le temps moyen le plus court nécessaire au développement des macrocolonies, est d'environ une vingtaine de jours. Les microcolonies, au contraire, peuvent être observées dès après 8 jours.

Il est possible de les mettre en évidence en faisant des préparations Ziehl-Nielsen avec du matériel prélevé en râclant la surface des milïeux, conditions qui permettent de gagner un temps considérable pour le diagnostic rapide.

Jusqu'à ce jour, j'ai étudié 21 cas de tuberculose rénale diagnostiquée cliniquement.

Parmi ces cas, l'examen direct fut positif 17 fois, et négatif 4 fois malgré le grand nombre d'examens faits sur différents échantillons d'urine.

Au cours de mes recherches, j'ai suivi la technique des auteurs cités plus haut, modifiée en certains détails, et en y apportant une variation que je crois avoir une grande importance pour la réussite de la méthode:

1° J'ai pu constater que les urines du matin contiennent une quantité de mycobactéries bien plus forte que celles de tout le reste de la journée. Il est bon, par conséquent, de faire les recherches sur de l'urine prélevée avec la sonde stérile, entre 7 heures et 9 heures du matin, et d'en recueillir une quantité variant de 100 à 120 cc.

2° J'ai aussi observé qu'il est utile d'ajouter à l'urine, avant de la centrifuger, ¼ de son volume d'alcool à 50°. Il faut tenir compte du fait que la densité de l'urine normale est à peu près 1018 et même plus. Or, la différence entre cette densité et celle des germes ne permet pas de recueillir pas centrifugation, avec certitude les mycobactéries en suspension dans l'urine. Il est nécessaire, par conséquent, de diminuer cette densité, ce qu'on obtient en ajoutant de l'alcool à 50° dans la proportion d'¼ du volume. On laisse ensuite au repos, à la température ambiante, pendant quelques heures, et on répartit le liquide dans des tubes à centrifuger à fond circulaire, pour mieux recueillir le dépôt. On centrifuge pendant 15-20 minutes, à 4000 tours.

Cette particularité de la technique est importante, car la plus grande partie des insuccès est due au fait que l'on a centrifugé l'urine sans lui faire subire aucun traitement.

Il est, en effet, facile de constater que dans les cas positifs la quantité des mycobactéries n'est pas beaucoup plus forte dans le dépôt de 20 à 30 cc. d'urine simplement centrifugée, que dans quelques gouttes avant la centrifugation.

3° Le dépôt a toujours été soumis dans ma technique à un traitement par l'acide sulfurique à 12%, car j'ai constaté que la soude est facilement contaminée, même lorsque la flore bactérienne est en petite quantité.

Dans tous les cas que j'ai étudiés, et lorsque l'infection était présente, cette méthode a donné une réponse positive entre le 7ième et le 12ième jour.

Il faut se rendre compte de l'importance des microcultures lorsque l'urine à examiner est en quantité extrèmement faible, car dans ces cas, la recherche directe est très souvent négative.

J'ai commencé des recherches, en me servant de la technique décrite plus haut, sur de très petites quantités d'urine prélevées directement dans les reins en faisant passer un cathéter dans les urèthres. Dans certains cas douteux j'ai pu localiser l'infection. Mes recherches ont aussi eu comme but d'établir le pourcentage des résultats positifs en culture, par rapport à ceux par l'examen direct et avec un diagnostic rapide « *in loco* ». Ce problème est d'un grand intérêt pratique. Je me suis donc proposé de continuer mes recherches, dans ce sens.

Il m'a semblé bon, étant donné l'importance de ce fait, de décrire briévement cette méthode et ses particularités techniques; je me réserve de communiquer plus tard les recherches « in extenso ».

Institut de Bactériologie et d'Immunologie de l'Université Royale de Turin.

GIULIANI G. – **Inoculation de l'ultravirus tuberculeux au cobaye par voie intrapleurale.**

On fait actuellement de nombreux essais d'inoculation au cobaye, de l'ultravirus tuberculeux par différentes voies; j'exposerai ici, sous la forme d'une Note préliminaire les premiers résultats obtenus en inoculant le virus tuberculeux filtrable par la voie intra-pleurale.

Le 31 mars 1933, on a injecté dans la cavité pleurale droite d'un cobaye sain, 2 cmc. du filtrat sur Chamberland L2 d'une culture jeune de tuberculose humaine sur milieu de LÖWENSTEIN. L'inoculation a été faite après avoir pratiqué une incision dans la peau du thorax et dans les muscles intercostaux, de façon à être sûr que l'aiguille avait bien pénétré entre les deux feuillets pleurétiques. Le cobaye n'a manifesté aucun signe de douleur, ni au cours de l'intervention, ni immédiatement après.

Le 8 avril, l'animal succombe en état d'amaigrissement extrême. A l'autopsie on constate la présence de petits groupes de nodules lymphatiques aux ganglions inguinaux, axillaires, et carotidiens, ayant les dimensions d'un grain de millet à un petit pois. Rien à remarquer dans les cavités pleurales, ni dans les poumons, le coeur, ni le foie. Les dimensions de la rate sont presque normales, avec des follicules macroscopiquement bien évidents.

L'examen histologique met en évidence une hyperplasie très nette des ganglions lymphatiques, surtout aux dépens des éléments folliculaires, ce que l'on observe, de même, pour la rate. Dans les deux poumons on peut noter la présence de manchons périvasculaires bien évidents tant par leur taille que par leur fréquence et formés presque exclusivement par des lymphocytes, parmi lesquels on voit de nombreux éosinophiles.

Les différents examens bactériologiques sont complètement négatifs.

On broye alors de petites portions de rate, de foie, de poumons et de ganglions lymphatiques, que l'on dilue ensuite avec de la solution physiologique stérile; ce liquide est injecté à la dose de 3 cmc. à deux cobayes sains (1er passage) par la voie intra-péritonéale. Les animaux succombent respectivement le 15 et le 21 avril. Tous les deux montrent à l'autopsie un état de cachexie considérable, ainsi que la pré-

sence de ganglions hypertrophiés, au niveau des différentes zônes ganglionnaires.

En partant de fragments de rate, des ganglions, de poumon et de foie du premier cobaye, on en injecte (15 avril) 3 cmc. deux autres cobayes sains, toujours par la voie intra-péritonéale (deuxième passage). Ensuite, on ensemence, dans différents milieux de culture, le liquide obtenu par broyage de ces organes et employés pour les inoculations. Au bout de dix jours, on peut observer sur milieu de PETRAGNANI la pré sence de formes bacillaires faiblement acido résistantes, que nous sommes en train d'étudier actuellement, au moyen de repiquages successifs des petites cultures observées.

Sept jours après l'inoculation, c'est-à-dire le 22 avril, les deux cobayes du deuxième passage succombent. L'autopsie donne le tableau habituel, mais avec une plus grande abondance de ganglions mésentériques. On écrase un de ces ganglions et on fait un frottis sur lamelle de la pulpe, qui n'a pas un aspect caséeux. A la coloration de Ziehl, on observe alors de nombreuses formes bacillaires, plus ou moins fortement acido-résistantes; certaines d'entre-elles sont fragmentées en granulations qui retiennent bien la coloration à la fuchsine phéniquée.

Les examens histologiques des organes des cobayes ayant succombé sont en cours, et on garde de même en observation les cobayes qui ont été soumis à des inoculations ultérieures.

J'ai voulu rapporter cette courte note préliminaire sur les premiers résultats obtenus, parceque, à ma connaissance du moins, on n'a pas encore parlé jusqu'ici des tentatives d'inoculation de l'ultravirus tuberculeux par la voie intra-pleurale; mais aussi, parceque le peu de temps qui s'est écoulé entre la première inoculation avec le filtrat et l'apparition, lors du deuxième passage, de formes bacillaires certainement acido-résistantes (23 jours, au total) ferait penser que la période de temps considérée jusqu'ici comme nécessaire pour la réapparition de formes visibles et cultivables du bacille de Koch, est abrégée.

Institut de Clinique médicale de l'Université Royale de Pérouse.

Dirett. respons.: Dr. Prof. A. ZIRONI Ind. Graf. Ital. STUCCHI - Milano

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA
SEZIONE ITALIANA

segue ELENCO DEGLI ADERENTI

294 — Ciferri prof. Raffaele, R. Istituto Botanico - *Palermo*.
295 — Liveriero dott. Emilio, R. Clinica Otorinolaringoiatrica - *Torino*.
296 — Missiroli prof. Alberto, Corso Vittorio Emanuele 168 - *Roma*.
297 — Randone dott. Francesco, Laboratorio Micrografico Provinciale - *Siracusa*.

AVVISO AI SOCI

Con questo numero iniziamo la pubblicazione di un indice bibliografico della microbiologia italiana allo scopo di fare conoscere all'estero anche quei lavori che non vengono pubblicati sul nostro Bollettino.

G. FAVILLI - **Sur l'existence de facteurs d'origine tissulaire capables de modifier la perméabilité des tissus. - V. Action des sels de calcium et des carbamates (uréthanes) sur l'infection vaccinale du lapin.**

Dans une note précédente, qui a paru dans le dernier numéro de ce Bulletin (1), nous avons annoncé que les « antivirus », qui inhibent la diffusion de l'extrait testiculaire (2), inhibent de même, d'une façon très nette, les lésions à virus vaccinal dans la peau du lapin. L'extrait testiculaire, comme on sait, augmente au contraire les lésions à virus vaccinal (3) à cause de son pouvoir de « perméabiliser » les tissus. Il était nécessaire de voir si des substances chimiques, dont le pouvoir de diminuer la perméabilité des cellules et des tissus est connu, étaient aussi capables d'inhiber des lésions à virus vaccinal. Dans ce but, nous avons fait une série d'expériences, en suivant la technique que avons déjà utilisée pour les expériences avec l'antivirus, en utilisant cette fois certains composés de l'acide carbamique, c'est à dire les uréthanes, et un sel de calcium: le gluconate de Ca. On sait, par les travaux de Winterstein (4),

(1) Favilli G., *Boll. Sez. Ital. Società Internaz. di Microbiologia*, 1933, vol. V, asc. 2, pag. 32.
(2) Favilli G., *Lo Sperimentale*, 1932, vol. 86, fasc. III-IV, pag. 503.
(3) Duran-Reynals F., *J. of Exp. Med.*, 1929, 50, pag. 327; *Rivesta Medica de Barcellona*, 1931, agosto-settembre.
(4) Wintestein H., *Biochemische Zeitsch.*, 1916, vol. 75, pag. 71.

qui a étudié l'action de beaucoup de narcotiques, et même des uréthanes, sur la perméabilité à l'eau des muscles de grenouille, de CZAJA (1), qui a étudié l'action des mêmes substances sur les utricules de *Utricularia*, de ANSELMINO (2), qui a étudié les effets des uréthanes sur des membranes artificielles, et de LILLIE (3) et LUCKÈ (4) sur les oeufs d'oursin marin (*Arbacia punctuata*), que le uréthanes diminuent constamment la perméabilité à l'eau des membranes et des cellules. On sait de même que les ions de Ca et de Mg ont le pouvoir d'abaisser la perméabilité des parois cellulaires; MC CUTCHEON et LUCKÈ (5) ont démontré ce pouvoir d'une façon très élégante en expérimentant avec des oeufs d'oursin (5).

Nous avons utilisé dans la plus grande partie de nos expériences l'uréthane éthylique; quelques unes ont été faites avec l'uréthane méthylique, propylique, butylique, phényl-uréthane. Toutes ces substances ont été utilisées à des dilutions variant de 1 à 3%, sauf pour le butyl-uréthane et le phényl-uréthane, qui sont très peu solubles dans l'eau; ces deux derniers ont été employés en solution saturée. A ces concentrations, quand ils sont injectés dans la peau du lapin, les uréthanes ne donnent pas de réaction; parfois, on voit seulement une très légère hyperémie, qui disparait le jour suivant.

Parmi les sels de calcium, nous avons utilisé le gluconate à cause de son innocuité; on peut, en effet, injecter dans la peau ce sel, à la diluition de 3 et même de 5%, sans observer la moindre réaction. Nous avons le plus souvent injecté le gluconate à la dilution de 1 ou 2%. La technique des expériences a été la suivante. On injectait 0,5 cc. et parfois 1 cc., d'une solution en eau physiologique d'uréthane ou de gluconate de Ca par voie intradermique à des lapins dont la peau avait été préalablement rasée, en ayant soin de marquer d'une petite tache de couleur le point injecté. Après un temps variable, généralement 2 à 4 jours après l'injection, on a fait dans le point précédemment injecté avec l'uréthane ou le gluconate de Ca une injection intradermique de virus vaccinal en quantité et à dilution convenables. Dans ces expériences aussi, on a fait usage du virus neurovaccin de LEVADITI (6). Voici le résultat de quelques expériences les plus typiques.

EXP. 10 - 4 *Janvier* 1933. Lapin 159. — On injecte dans la peau du flanc gauche respectivement 0,5 cc. d'uréthane étylique à la dilution de

---

(1) CZAJA A., *Pfleuger's Arch.*, 1924, vol. 206, pag. 554.
(2) ANSELMINO K. I., *Pflueger's Arch.*, 1928, vol. 220, pag. 524.
(3) LILLIE R. S., *Am. J. of Phys.*, 1918, vol. 45, pag. 406; *Science*, 1918, vol. 47, pag. 147.
(4) LUCKÈ B., *Biological Bulletin*, 1931, vol. 60, p. 72.
(5) MC CUTCHEAN M. and LUCKÈ B., *J. of Gen. Phys.*, 1928, vol 12, pag. 129.
(6) Pour la préparation et la récolte du virus, voir la note précédemment publiée sur ce Bulletin.

1% et de 2%. Deux jours après, on injecte dans les mêmes points et dans deux points de la peau du flanc droit (contrôle) 0,5 cc. de virus vaccinal dilué à 1 : 75.

10 *Janvier.* — Flanc gauche: hyperémie modérée, léger oedème. Flanc droit: deux lésions très graves ont pris siège aux deux points injectés: oedème très fort, hémorragie: les deux lésions mesurent respectivement cm. 5×2,5 et 4×3.

14 *Janvier.* — Flanc gauche: les deux lésions consistent en une large pustule de 1 cm. de diamètre environ, entourée d'un léger halo hyperémique. Flanc droit: on voit deux lésions fortement oedémateuses, en partie hémorragiques, couvertes de pustules confluentes, de dimensions respectives de 4×3 et 4×2.em.

25 *Janvier.* — Flanc gauche: on voit seulement deux petites escarres noirâtres de quelques mm. de diamètre. Flanc droit: les deux lésions sont très réduites en surface, mais pas encore transformées en escarre: dimensions respectives de cm. 3×2 et 3×2.

Exp. 14 - 29 *Janvier* 1933. Lapin 177. — On injecte dans le flanc droit 0,5 cc. d'uréthane éthylique 2% et 0,5 cc. de la même substance diluée a 3%. Deux jours après, on injecte dans les mêmes points et dans deux points du flanc gauche 0,5 cc. du neurovaccin à la dilution de 1 : 50.

4 *Février.* — Flanc droit: léger oedème, hyperémie modérée: dimensions des lésions: cm. 3×2,5 et 3×2,2. Flanc gauche lésions fortement oedémateuses, en partie hémorragiques, avec quelques pustules initiales dimensions cm. 3,5×3 et 5×2.

9 *Février.* — Flanc droit: lésions légèrement hémorragiques, avec quelques pustules: dimensions cm. 3×1,5 et 2,5×1,2. Flanc gauche: lésions fortement hémorragiques, avec beaucoup de pustules confluentes; dimension cm. 4×1,5 et 3,7×2,7.

18 *Février.* — Flanc droit: formation de deux escarres de cm. 2,5×0,7 et 2×0,3. Flanc gauche: escarres larges, relevées, noirâtres, des dimensions de cm. 4×1 et 2,7×2,7.

Exp. 15 - 3 *Avril* 1933. Lapin 229. — On injecte dans le flanc droit: 0,5 cc. d'uréthane éthylique 1,5%; 0,5 cc. d'uréthane propylique 1,5%; 0,5 cc. de phényluréthane en solution saturée. Le jour suivant, on injecte dans les mêmes points et dans le flanc gauche 0,5 cc. de neurovaccin à la dilution de 1 : 50.

9 *Avril.* — Flanc droit: trois lésions qui présentent seulement un oedème modéré, hyperémie, très rares pustules ou pas de pustules, des dimensions respectives de cm. 2,5×12,3, 5,5×2 et 4×2,5. Flanc gauche:

lésion très oedèmateuse, en partie hémorragique, avec une large zône pustuleuse au milieu: dimensions 5×3,5.

15 *Avril.* — Toutes les lésions évoluent chez cet animal très rapidement. Flanc droit: zône injectée avec uréthane étylique: petite tache rougeâtre, un peu en relief sur la peau, sans pustules, ni croûte: dimensions cm. 2×1,4. Les deux autres lésions sont réduites à deux petites escarres de quelques mm. de dimensions au milieu d'une zône de peau très légèrement rouge et en voie de desquamation. Flanc gauche: large escarre noirâtre en relief sur la peau: dimensions cm. 3,5×1,8.

Il ressort donc clairement que, dans la peau précédemment traitée par les uréthanes, l'infection vaccinale se manifeste avec des lésions bien plus bénignes que les lésions produites par le virus dans la peau normale.

Nous avons obtenu des résultats encore plus nets par le traitement au gluconate de calcium.

Exp. 1 - 24 *Avril* 1933. Lapin 257. — On injecte dans la peau du flanc droit 0,5 cc. de gluconate de Ca à 1%, et 0,5 cc. de la même substance à la concentration du 2%; le jour après l'injection, aux mêmes points et dans la peau du flanc gauche de 0,5 cc. de virus vaccinal dilué 1 : 50.

30 *Avril.* — Flanc droit: lésions très légères: hyperémie, absence presque complète d'oedème, une seule pustule dans la lésion qui s'est dévéloppée sur le point injecté avec le gluconate à 1%. Dimensions: cm. 1×1 et 1×4 (cette dernière montre seulement une hyperémie étendue, très légère). Flanc gauche: une lésion en partie hémorragique avec des pustules des dimensions de cm. 4×2.

12 *Mai.* — Flanc droit: une lésion est complètement guérie: l'autre est réduite à une tache rougeâtre, avec une petite croûte au milieu, de cm. 1,2×0,5: Flanc gauche: une tache rougeâtre de cm. 3×1,5 avec une large pustule au centre.

Exp. 3 - 29 *Avril* 1933. Lapin 265. — On injecte dans la peau du flanc gauche 0,5 cc. de gluconate de calcium à la concentration de 1%, 2%, 3%: le jour suivant, on injecte aux mêmes points et dans deux points de la peau du flanc droit 0,5 de neurovaccin à la dilution de 1: 40 (1).

4 *Mai.* — Flanc gauche: trois zônes légèrement hyperémiques, presque sans oedème des dimensions de cm. 4×2, 3,5×2, 1,5×1,5. Flanc droit: deux lésions très oedémateuses, avec des taches hémorragiques au milieu, qui mesurent cm. 4×2 et 4,5×2,5.

(1) Le neurovaccin employé pour cette expérience était sensiblement moins virulent que celui employé dans les expériences précédentes: les lésions qu'il donnait évoluaient plus rapidement, étaient plus bénignes, et l'inhibition provoquée par le Ca encore plus nette et complète.

15 *Mai.* — Flanc gauche: zône injectée avec le gluconate de Ca 1%: desquamation, 2 petites escarres de 0,1 cm. de diamètre environ; zône injectée avec le gluconate 2%: trois petites escarres de quelques mm. de diamètre: zône injectée avec le gluconate de Ca 3%: guérison complète. Flanc droit: deux larges escarres relevées sur la peau, qui est encore hyperémique tout autour: dimension mm. $4 \times 0{,}8$ et $3{,}5 \times 1$.

Nous avons rapporté ici les expériences les plus typiques: nous en avons exécuté beaucoup d'autres, qui confirment exactement ces résultats et que nous publierons in *extenso* (1).

On voit danc que des substances chimiques, telles que les uréthanes et les sels de Ca., dont on connaît la propriété d'abaisser la perméabtlité des cellules, inhibent d'une façon très nette le développement de l'infection vaccinale dans la peau. Ces résultats confirment les expériences, publiées dans le numéro précédent de ce Bulletin (2); nous y avions montré que les « antivirus » qui abaissent la perméabilité des tissus (3), inhibent eux mêmes l'infection vaccinale. Nous avons donc une autre donnée expérimentale qui nous autorise à établir des connections entre les conditions de perméabilité des tissus et le développement des lésions provoquées par des agents infectieux, en comparant d'une part l'effet exercé sur la même infection par l'extrait testiculaire, et d'autre part l'effet exercé par l'antivirus, les uréthanes et les sels de Ca. Il faut ajouter ici que nous avons la preuve expérimentale que la peau traitée par ces dernières substances est vraiment moins perméable, comme nous l'avions vu pour la peau traitée par l'antivirus. En effet, l'extrait testiculaire, que de nombreuses données permettent de considérer comme une substance « perméabilisatrice » se répand sensiblement moins dans la peau traitée par les uréthanes ou par le gluconate de Ca, que dans la peau normale (4).

Institut de Pathologie générale de l'Université de Florence.

---

(1) Ce travail sera publié sur *Lo Sperimentale.*
(2) Favilli G., *Boll. Società it. di Microb.*, 1933, fasc. 2, pag. 32.
(3) Favilli G., *Lo Sperimentale*, 1932, fasc. III-IV, pag. 303.
(4) Ces expériences vont être publiées dans *Lo Sperimentale.*

DENES GIULIO – **Recherches sur l'acidorésistance des germes.** (Note préliminaire).

Les résultats vraiment surprenants de Loewenstein qui réussit souvent à cultiver, par une méthode personnelle très simple, le B. tuberculeux en partant du sang de malades atteints d'une affection tuberculeuse évidente et de sujets apparemment sans lésions spécifiques, cliniques ni anatomo-pathologiques, exigent une interprétation.

Le clinicien demandera donc une explication et, à ce point de vue, nous trouvons de nombreuses objections, en même temps que des confirmations dignes de foi. Par exemple, il a été possible de démontrer l'étiologie tuberculeuse du rhumatisme articulaire aigu, de la chorée etc. Mais le clinicien pourra mettre en doute la fréquence de cette bacillémie tuberculeuse chez des sujets qui ne présentent aucun symptôme de tuberculose évolutive ou latente.

Le bactériologiste devra se demander si, dans les cultures développées, il s'agit bien du véritable B. de Koch, pathogène. Il pourrait aussi s'agir d'un germe n'ayant de commun avec le B. de Koch, que les affinités colorantes: c'est à dire la propriété de se colorer avec une certaine difficulté par les couleurs d'aniline, et de se décolorer lentement lorsqu'on le traite par des acides, des alcalis ou bien par l'alcool.

Plusieurs bactériologistes, en effet, doutent de la présence dans les cultures de LOEWENSTEIN, de véritables bacilles de la tuberculose.

Les bacilles acido-résistants non-pathogènes existent en grand nombre. Outre les bacilles acido-résistants du sol et des plantes, on a étudié surtout ceux du lait et du beurre.

A la dernière réunion — qui eut lieu à Giessen — des microbiologistes de langue allemande, EICHBAUM fit une longue relation sur les B. acido-résistants des conduites d'eau (robinets) et des instruments de musique à vent. Les premiers proviennent probablement du sol, et l'eau dépose les germes acido-résistants là où les tubes sont plus étroits. Les filaments de chanvre dont on se sert pour les joints, les parties recouvertes de caoutchouc à surface légèrement grasse, fonctionnent comme des filtres et facilitent le dépôt de ces germes acido-résistants.

Les bacilles acido-résistants des instruments de musique à vent (basson, serpent) proviennent de la cavité buccale du joueur, et appartiennent probablement au groupe des B. diphtéroïdes. Ces germes, qui sont faiblement acido-résistants, au contact du métal avec une température humide qui leur est favorable et de certaines substances nutritives (salive) qui se déposent sur l'instrument, acquièrent une acido-résistance plus prononcée sous l'influence de tous ces facteurs.

On possède des observations sur l'acido-résistance acquise par certains germes, qui, en général, en sont totalement dépourvus. Il s'agit de l'acido-résistance que prennent les germes au contact des corps gras.

Les saprophytes, et même certains germes pathogènes, cultivés sur des terrains contenant des graisses, présentent après un certain temps l'acido-résistance si caractéristique de la mycobactérie tuberculeuse. Il est connu que le B. du charbon, le B. Eberth, le B. diphtérique, le B. ordinaire de la peau, lorsqu'ils sont cultivés dans des milieux contenant du beurre, deviennent acido-résistants.

Sur la peau et sur les muqueuses de l'homme, on trouve un grand nombre de microrganismes qui présentent une certaine acido-résistance. Il faut faire attention avant d'affirmer que certains microrganismes que l'on observe dans les hémocultures sont pathogènes, et avant de les identifier, éventuellement, avec le B. de Koch.

Nous nous sommes proposés d'étudier la manière de se comporter de quelques germes parmis les plus connus, cultivés dans des milieux qui étaient aussi favorables au développement du B. de Koch. Nous attirons l'attention sur la grande difficulté qu'on a de faire acquérir aux germes l'acido-résistance, en les cultivant dans des milieux solides. En effet, si on les ensemence dans des milieux solides à l'oeuf, auxquels l'on a ajouté des substances colorantes (Hohn, Petragnani, Loewenstein), les germes ordinaires ne deviennent point acido-résistants. Dans ces cas, on conclura que les germes acido-résistants qui ne sont point le B. de Koch, possédaient l'acido-résistance avant d'être ensemencés dans ces milieux.

Dans des milieux de culture liquides, il est facile de faire devenir acido-résistants un grand nombre de germes. Nous avons tâché, en premier lieu, de les ensemencer dans du bouillon nutritif, où avaient été ajoutés de la glycérine, de la cire, de l'huile lourde minérale. Les résultats n'ont point été très évidents. On eut plus de succès avec les milieux contenant du lait stérilisé et non totalement écrèmé. Huit jours après l'ensemencement, on constata la présence d'unités microbiennes acido-résistantes et la formation de fortes quantités de corps gras acido-résistants.

Sans vouloir approfondir la question de l'acido-résistance qui, bien qu'étudiée par un grand nombre d'auteurs, présente encore des côtés qui ne sont pas tout à fait clairs, nous pouvons envisager ce phénomène de deux façons: l'acido-résistance du corps bacillaire, caractéristique du B. de Koch, et le revêtement acido-résistant superficiel des autres germes. Ce dernier est produit par les lipides du milieu qui forment, par un processus chimique et physique, l'enveloppe acido-résistante. La formation de ces lipides acido-résistants est due à l'activité biologique particulière des germes qui donne lieu à la scission des corps gras et produit des acides gras libres particulièrement acido-résistants. On peut démontrer facilement, par la technique ordinaire de Ziehl, la présence de ces graisses dans le milieux de culture.

En ensemençant des milieux de culture liquides contenant du lait, nous avons obtenu, en quelques jours, la formation de graisses acido-résistantes, avec les germes suivants:

corynébact. diphtérique,
B. prodigiosum,
colibacille,

ce dernier moins actif que les deux précédents.

Certains hyphomycètes (*penicillium*) donnent, de même, des graisses acido-résistantes, et par analogie avec le phénomène observé par Castellani pour les hydrates de carbone (fermentation symbiotique), les cultures de « *oïdium lactis* » et de streptocoques, qui lorsqu'ils sont isolés n'ont aucune action sur les graisses, mais produisent, en symbiose, la scission en graisses acido-résistantes.

Nos recherches sont à peine commencées; elles doivent être continuées et approfondies. Mais, dès maintenant, elles promettent des voies nouvelles pour l'étude de la scission des graisses résultant de l'action des bactéries.

Cette question est peu étudiée par les microbiologistes purs et elle mérite toute notre attention.

L'acido-résistance est un problème qui attend encore d'être résolu.

A côté des germes qui sont typiquement acido-résistants, nous devons nous occuper de tous les autres qui le sont, normalement ou par accident.

La formation de lipides acido-résistants produite par des germes bien connus et qui d'ordinaire ne sont pas acido-résistants, mérite une attention particulière.

Nous avons voulu rappeler tous ces problèmes pour faire remarquer toutes les difficultés que nous avons à isoler le B. de Koch, en nous servant de ses affinités colorantes bien connues, pour le différencier de tous les autres germes qui peuvent accidentellement se présenter sous le même aspect.

Laboratoire micrographique provincial de Padova.

TROSSARELLI LUIGI – **Recherches expérimentales comparatives sur la quantité approximative de mycobactéries tuberculeuses présentes dans le sang et pouvant encore donner des cultures avec les deux méthodes de Loewenstein et de Busson.**

Le but de ces recherches a été d'étudier comparativement la sensibilité des dernières modifications de la méthode de Löwenstein et de de celle de Busson pour révéler, dans le sang, la présence de mycobactéries tuberculeuses vivantes.

Voici la technique dont je me suis servi: je préparais une suspen sion, le plus homogène possible, de mycobactéries de la tuberculose, en écrasant, dans un mortier, le matériel de culture avec de la solution de chlorure de sodium. La suspension mère était préparée de façon à ce que 1 gr. de voile microbien fut contenu dans 100 cc. (suspension A). Après avoir soigneusement et longuement mélangé cette suspension A, j'en prélevais

un dixième de cc. que je versais dans un tube contenant 10 cc. de solution physiologique stérile et j'obtenais ainsi la dilution B. Ayant de nouveau soigneusement mélangé, je prélevais encore un dixième de cc. de la dilution B et l'introduisais dans un tube contenant 10 cc. de solution physiologique stérile, en obtenant de cette façon la troisième dilution C.

De la même façon, je préparais successivement les dilutions D, E, F, G, c'est à dire sept suspensions de mycobactéries tuberculeuses dont la dilution augmentait de l'une à l'autre, avec un rapport 100 fois plus fort.

Le sang nécessaire aux expériences était prélevé de la façon la plus stérile possible, de la veine du bras d'individus sains: j'en versais 5 cc. dans des tubes à centrifuger contenant 1.50 cc. de solution de citrate de sodium à 10% dans le but d'éviter la coagulation. Dans chaque éprouvette contenant le sang citraté, j'ajoutais 0.10 cc. des différentes dilutions de la mycobactérie en commençant par la dilution A jusqu'à la dilution G. Pour chacune de ces dilutions, je préparais deux tubes: l'un pour l'eau distillée, l'autre pour la solution de saponine.

Ensuite, j'ajoutais à chaque tube contenant 5 cc. de sang citraté + 0.10 cc. de différentes dilutions, encore 4 cc. de solution de saponine stérile à 1: 200. Je laissais donc en contact pendant 40 minutes: 5 cc. de sang citraté + 0.10 cc. des dilutions (c'est à dire A, B, C, D, E, F, G) de la mycobactérie + 4 cc. d'eau distillée, ou bien de solution de saponine stérile (1: 200) et ensuite je centrifugeais de nouveau.

Le dépôt était alors traité pendant 15 minutes par de l'acide sulfurique à 10% dans la proportion de 4 cc. par tube à centrifuger. Ensuite après une nouvelle centrifugation pour éliminer l'excès d'acide sulfurique, je neutralisais avec une solution stérile d'hydrate de sodium: enfin le dépôt était ensemencé sur les milieux de culture de Petragnani et de Löwenstein; pour chaque dilution, j'ensemencais un tube de chacun des milieux.

En même temps j'examinais microscopiquement le contenu en mycobactéries des liquides de décantation formés après l'hémolyse: j'en ai presque toujours remarqué la présence, bien que je n'eus à ma disposition qu'une centrifugeuse faisant 5000 tours à la minute.

Généralement, je lisais les résultats des cultures, qui étaient maintenues à 37°, de 20 à 30 jours après l'ensemencement: l'examen était macroscopique et microscopique et je tâchais ainsi de me rendre compte approximativement jusqu'à quelle dilution, en partant de la solution mère, les mycobactéries mèlées dans le sang pouvaient donner lieu à un développement cultural: je contrôlais aussi en même temps lequel des deux traitements, à l'eau distillée ou à la saponine, donnait les meilleurs résultats.

Avec 1344 hémocultures, je fis 32 expériences: les voici:

8 hémocultures après traitement à l'eau distillée sur milieu de Petragnani;

8 hémocultures après traitement à l'eau distillée sur milieu de Löwenstein;

8 hémocultures, après traitement avec la solution de saponine à 1: 200, sur milieu de Petragnani;

8 hémocultures, après traitement avec la solution de saponine à 1: 200, sur milieu de Löwenstein.

Voici les remarques faites à la lecture macroscopique des tubes ensemencés à la suite du traitement décrit plus haut:

Les dilutions de la mycobactérie A, B, C, D, E, mélangées à 5 cc. de sang et portées en contact pendant 40 minutes avec une solution de saponine à 1: 200, ont toutes donné un développement de colonies de mycobactéries: ces colonies étaient plus riches et plus abondantes pour les trois premières dilutions (A, B, C) et moins pour les deux autres (D, E).

Les dilutions A, B, C, D de la mycobactérie ensemencées dans 5 cc. de sang citraté et portées en contact pendant 40 minutes avec de l'eau distillée, ont donné un développement de colonies de la mycobactérie dont les deux premières (A, B) plus riches, et les deux autres (C, D) moins abondantes. Ces colonies étaient toutes moins développées de celles correspondantes obtenues après traitement par la saponine.

La lecture microscopique m'a permis de remarquer la présence de quelques rares mycobactéries dans les milieux de culture ensemencés avec les dilutions F, G, traitées auparavant avec la saponine: j'ai aussi observé de rares mycobactéries isolées dans les milieux où avaient été ensemencées les dilutions E, F après traitement par l'eau distillée. Les premiers de ces milieux m'avaient permis d'obtenir un développement plus marqué des cultures de la mycobactérie, et en outre, de l'observer avec des dilutions plus fortes.

Avant de terminer, je ferai remarquer que, au point de vue théorique, les dilutions que j'ai préparées auraient dû faire disparaître les traces des germes bien avant d'arriver aux derniers taux de dilution des séries; mais les faits s'opposent à cette prévision, et je ne les discute pas.

CONCLUSIONS

La lecture des résultats conduit aux conclusions suivantes: l'ensemencement de la mycobactérie tuberculeuse en suspension homogène, mélangée à du sang et traitée avec de la saponine à 1: 200 (méthode de Busson) a donné lieu à un développement plus abondant des cultures

des mycobactéries et à des dilutions plus fortes que celui obtenu avec les mêmes dilutions traitées auparavant avec de l'eau distillée (méthode de Löwenstein).

Institut de bactériologie et d'immunologie de l'Université Royale de Turin. Laboratoire de recherches scientifiques de l'hôpital « Maria Vittoria ».

TOMASSINI OBERDAN – **Les variations de la cholestérinémie dans la scarlatine. Influence du moment d'injection du sérum.**

Bien que les études sur la cholestérine soient nombreuses, il y en a très peu se rapportant à ses variations dans le sang au cours da la scarlatine.

Chauffard, Guy Laroche et Grigant (1) ont observé une hypocholestérinémie dans quatre cas; dans l'un deux, le taux était inférieur à un gr., au 14ième jour de la maladie. Szirmai (2), en s'occupant des variations du complément dans la scarlatine a remarqué que la cholestérinémie avait diminué pendant la période exanthématique jusqu'à des taux variant de 0.7 gr. à 1.125 °/₀₀, et qu'il n'existait aucun rapport entre la température et la diminution de la cholestérinémie. L'hypo-cholestérinémie persiste pendant longtemps, même lorsque la fièvre a totalement disparu. Au cours des convalescences très lentes, la cholestérinémie redevient normale. Dans certains cas à évolution très simple où la fièvre ne dura que peu de temps, sans aucune hypo-cholestérinémie pendant la période exanthématique, on observa, au cours de la convalescence, une forte hypo-cholestérinémie.

Dans les cas où l'on eut des manifestations sériques et, de méme, pour un cas où, il y eut association de scarlatine et de varicelle, le taux de cholestérine diminua, tandis que à la suite de phénomènes de néphrite, on observa de l'hyper-cholestérinémie.

Stroe (3) remarqua, de même, pendant la période d'état de la scarlatine, une hypo-cholestérinémie, qui toutefois ne fut pas constante. Après cette période, lorsque survient la convalescence, le taux augmente, et dépasse même la normale.

Pour la scarlatine bénigne, avec fièvre légère, la cholestérinémie est normale, et quelquefois elle augmente légèrement.

Chez les malades atteints de scarlatine hyperpyrétique et présentant de l'hypo-cholestérinémie, lorsqu'on les traite par le sérum Dick Dochez, on observe que, sous l'influence de la sérothérapie, la cholestérinémie augmente constamment dans les 24 heures qui suivent l'injection. Cette augmentation fut de 0.20 gr. (0.50 °/₀₀) et en même temps la température

tomba à 37.5°. Le sérum de cheval n'a aucune influence sur la cholestérinémie.

On obtint des résultats différents avec le sérum de convalescents; mais on a pu voir, en quelques cas, qu'il existe un certain rapport entre la cholestérinémie et la sérothérapie.

Pour cet auteur, l'évolution de la cholestérinémie semble être en rapport avec le processus de guérison et d'immunité, soit spontanée soit provoquée.

A la Clinique Royale des maladies infectieuses de Rome, dirigée par le prof. T. PONTANO, j'ai pu étudier, dans plusieurs cas, les variations de la cholestérinémie pendant le cours de la maladie. Il me semble aussi pouvoir en tirer quelques conclusions d'ordre général.

1ière OBSERVATION. — Anna G., 14 ans. – La maladie a éclaté le 28 Janvier 1932 avec fièvre et vomissements. L'exanthème s'est manifesté le 29; entre à la Clinique le 31; le température 38°. Épreuve du lacet: nettement positive; extinction légèrement positives. Cond. génér. bonnes; éxanthème scarlatineux diffus; langue très rouge aux bords; angine érythémateuse avec prolongements lacunaires; le reste de l'examen objectif est négatif.

La température qui était à 39.6° au cours de la 4ième journée descendit à 37.2° les 2 jours suivants. Le 5ième jour, on injecta du sérum Dick, 25 cc., et le jour suivant (6ième journée) la cholestérinémie était de 0.68 gr. °/oo. Le 3 février, l'exanthème est en régression et la desquamation commença: la fièvre a totalement disparu. Le 5 février (9ième jour) la cholestérinémie est de 0.88 gr. °/oo.

2ième OBSERVATION. — Sophie P., 18 ans. – La maladie a commencé le 28 janvier 1932, avec fièvre, mal de gorge; le jour suivant l'exanthème s'est manifesté. Entre à la clinique le 1er février; température à 38.7°. Épreuve du lacet: positive. Conditions générales bonnes; exanthème scarlatineux diffus; pharynx très rouge et exsudats sur les amygdales. Le matin du 2 février, on pratique une injection de sérum Dick (50 cc.) et tandis que la température tendait à diminuer, aux environs de 37°, la cholestérinémie était de 0.80 gr. °/oo.

A la 7ième journée, lorsque la fièvre avait totalement disparu depuis le jour précédent, la cholestérinémie était de 1.48 gr. °/oo.

3ième OBSERVATION. — Hélène R., agée de 8 ans. – La maladie a éclaté le 13 février 1932 avec fièvre et vomissements. La malade entre à la Clinique le 16 fév.; température 38.6°. Conditions générales bonnes, exanthème scarlatineux diffus, pâle, langue désépithélialisée, épreuve du lacet: positive. Injections de sérum Dick (25 cc.) le jour suivant qui était le 3ième; la cholestérinémie était de 1.07 gr. °/oo. La température

restant aux environs de 37.2°, l'exanthème disparut, et au 5ième jour, lorsque commençait la desquamation, la cholestérinémie était de 1.24 gr. °/oo, et le 1er mars (16ième journée) elle était de 1.45 gr. °/oo. Le 4 mars la température montait à 40.1°, et apparaissait un exanthème morbilliforme de courte durée. Pendant les jours suivants, la température tombait à 36.8° et au 22ième jour, la cholestérinémie était de 1.33 gr. °/oo.

4ième OBSERVATION. — Louise D., 11 ans. – Malade depuis le 19 février 1932, avec fièvre: entre à la Clinique le 20 fév.; temp.: 38.2°. Conditions générales bonnes. Exanthème scarlatineux diffus au cou, au visage, aux extrémités; angine érythémateuse. Épreuve du lacet: négative; extinctions légèrement positives. A peine reçue à la Clinique, je lui pratique une injection de sérum Dick (25 cc.); la cholestérinémie était de 1.14 gr. °/oo, dans le sang prélevé tout de suite après. La scarlatine avait disparu lorsque au 10ième jour la température monta à 39° et la patiente accusa un mal de gorge: la cholestérinémie était de 1.08 gr. °/oo. Prélèvement positif pour le bacille diphtérique: injection de 10.000 U. I. de sérum antidiphtérique. Les jours suivants les symptômes s'atténuent, au 14ième jour, la cholestérinémie était de 1.29 gr. °/oo, au 20ième jour, de gr. 1.34 °/oo, et au 25ième jour de 1.46 gr. °/oo, tandis que l'examen bactériologique de la gorge restait encore positif.

5.ième OBSERVATION. — Joséphine C., 4 ans. – Tombe malade le 4 mars 1932, avec fièvre et vomissements; entre à la Clinique le jour suivant; température 37.9°. Conditions générales assez bonnes; exanthème scarlatineux peu prononcé et diffus; angine érythémateuse. Épreuve du lacet: positive. Immédiatement après avoir pratiqué l'injection de 25 cc. de sérum Dick j'ai prélevé le sang; la cholestérinémie était de 0.82 gr. °/oo. Le 7 mars commençait la desquamation, et le 10 (7ième jour) la cholestérinémie était de 1.14 gr. °/oo.

6ième OBSERVATION. — Italo G., 7 ans. – Tombe malade le 7 mars 1932 avec fièvre; il entre le 8. Température: 38°. Conditions générales bonnes: on n'observe aucun exanthème, adénite rétromandibulaire moyenne, angine érythémateuse. Épreuve du lacet positive, extinctions positives. Lorsque le sujet entre, on lui pratique des injections de 25 cc. de sérum Dick; au 4ième jour, la cholestérinémie était de 0.91 gr. °/oo. La fièvre tombe les jours suivants et la cholestérinémie était, au 8ième jour, de 0.97 gr. °/oo au 11ième jour de 1.15 gr. °/oo, et au 16ième jour de 1.25 °/oo.

7ième OBSERVATION. — Concetta P., 9 ans. – Tombe malade le 12 mars 1932, avec fièvre, vomissements, perte de la voix; entre à la Clinique le 14 mars. Température à 39.3°. Conditions générales bonnes; exanthème

scarlatineux dispersé sur tout le corps; épreuve du lacet positive, extinctions négatives. Dans le sang prélevé à l'arrivée (3ième jour), avant l'injection du sérum Dick (25 cc.), la cholestérinémie était de 1.12 gr. °/oo, tandis que le jour suivant on observait 0.78 gr. °/oo. Le 19 (8ième jour) la cholestérinémie était de 0.89 gr. °/oo et le 22 (11ième jour) de 1.30 gr. °/oo.

8ième Observation. — Nicole R., 21 ans. – Malade depuis le 11 mars, avec fièvre: le jour suivant se manifeste l'exanthème. La malade entre le 13 à la Clinique; température 38.2°. Conditions générales bonnes, exanthème scarlatineux diffus, angine érythèmateuse. Épreuve du lacet positive, extinctions positives. A peine entrée, on pratique une injection de 25 cc. de sérum Dick, etl e 14 mars (3ième jour) la cholestérinémie était de 1.12 gr. °/oo.

9ième Observation. — Julienne P., 7 ans. – Tombe malade le 7 avril 1932, avec fièvre, vomissements. Le jour suivant se manifeste l'exanthème et le 10 elle entre à la Clinique; température 39.1°. Conditions générales bonnes, exanthème scarlatineux diffus, pharynx très rouge, amygdales couvertes d'un exsudat gris jaunâtre. Épreuve du lacet positive, extinctions positives. A l'arrivée, on pratique des injections de 25 cc. de sérum Dick et le jour suivant (5ième journée) la cholestérinémie était de 0.68 gr. °/oo; 24 heures après, on observait 0.83 gr. °/oo, et ensuite la cholestérinémie monta a 1 gr. °/oo (8ième jour). Deux jours après, on pratique une injection de sérum Dick de 25 cc.; mais le 15 (10ième jour) la cholestérinémie était de 0.82 gr. °/°°. Au bout de 48 heures la malade n'avait plus de fièvre et, le 19, la cholestérinémie était de 0.94 gr. °/oo. Le 21 mars (15ième jour) bien que des éléments papulo-érythémateux fussent apparus sur les fesses, sur les extrémités inférieures et supérieures, soit isolés, soit confluents, prurigineux, et que la température fut de 38.4°, la cholestérinémie ne s'était point modifiée: 0.94 gr. °/oo; mais le matin suivant, on observait 0.83 gr. °/oo. Au 20ieme jour, la cholestérinémie était de 1.08 gr. °/oo.

10ième Observation. — Jean T., 13 ans. – Sujet adénoïdien. Tombe malade le 11 avril 1932 accusant un mal de gorge. Le 13, se manifeste l'exanthème scarlatineux. Entre à la Clinique le 14 avril; température 38.3°. Conditions générales bonnes: exanthème scarlatineux diffus, angine érythèmateuse. Épreuve du lacet légèrement positive, extinctions négatives. Avant d'injecter 25 cc. de sérum Dick, je prélève le sang pour la cholestérinémie; le taux était de 0.99 gr. °/oo. Le jour suivant, la température étant tombée à 36.9°, la cholestérinémie était de 1.11% et s'est maintenue telle le 8ième jour.

EN RÈSUMANT:

Observation

Nº 1,	sérum	inoculé,	Vième	jour,	cholestérinémie	0.68	gr.	‰
» 2,	»	»	IVième	»	»	0.80	»	»
» 3,	»	»	IIième	»	»	1.07	»	»
» 4,	»	»	Ier	»	»	1.14	»	»
» 5,	»	»	IIième	»	»	0.82	»	»
» 6,	»	»	IIième	»	»	0.91	»	»
» 7,	»	»	IIIième	»	»	0.78	»	»
» 8,	»	»	IIième	»	»	1.12	»	»
» 9,	»	»	IVième	»	»	0.68	»	»
» 10,	»	»	IIIième	»	»	1.11	»	»

En classant les chiffres, nous trouvons:

Sérum	inoculé	Ier	jour,	cholestérinémie	1.14	gr.	‰
»	»	IIième	»	»	1.07	»	»
»	»	Vième	»	»	0.82	»	»
»	»	Ier	»	»	0.91	»	»
»	»	IIième	»	»	1.12	»	»
»	»	IIIième	»	»	0.78	»	»
»	»	IVième	»	»	1.11	»	»
					0.80	»	»
»	»	Vième	»	»	0.68	»	»
					0.68	»	»

En observant ces chiffres, il semble possible de remarquer que la cholestérinémie diminue lorsqu'on pratique tardivement la sérothérapie: cette observation a un certain intérêt, car des recherches analogues faites pour la diphtérie n'ont pas permis d'observer ce phénomène.

Nous ne pensons pas que la cholestérinémie diminue pendant le cours de la maladie, pour deux raisons:

1) A peine la maladie cesse-t-elle, le taux redevient normal: en effet nous remarquons que:

3ième observation: le jour après avoir inoculé le sérum la cholestérinémie était de 1.07 gr. ‰;les jours suivants, elle montait à 1.24 gr. à 1.45 gr. ‰;

6ième observation: deux jours après l'inoculation du sérum la cholestérinémie était de 0,91 gr. ‰; et les jours suivants, elle était de 0.97 gr. à 1.15 gr. ou 1.21 gr. ‰;

7ième observation: le jour après l'inoculation du sérum, la cholestérinémie était de 0.78 gr. °/oo; et les jours suivants de 0.89 gr. à 1.30 gr. °/oo.

2) Il existe effectivement une influence du sérum sur la cholestérinémie, comme le démontre le 7ième cas, où avant d'inoculer le sérum, on avait un taux de 1.12 gr. °/oo et les jours suivants de 0.78 gr. °/oo.

Nous ne pouvons pas attribuer une grande importance à cette diminution considérée par rapport avec le jour où fut pratiquée l'inoculation du sérum. Pour le 10ième cas, la cholestérinémie augmenta après l'injection de sérum. Les recherches faites dans les cas de scarlatine, de diphtérie et d'érysipèle ne me permettent point de mettre ces variations en relation avec les processus de défense, avec la gravité de la maladie ni avec sa durée. Les variations dépendent de la réaction générique et individuelle du sujet vis à vis la maladie; mais elles permettent toutefois de tirer des déductions d'ordre général.

Dans le phénomène étudié, trois facteurs en relation entre eux et se complètant mutuellement sont évidents.

La scarlatine, comme plusieurs auteurs le soutiennent, est une maladie toxico-allergique; elle donnerait lieu à une sensibilisation de l'individu au fur et à mesure que la maladie suit son développement, et par conséquent à un équilibre instable du milieu intérieur et des éléments qui lui sont liés, le *s. r. e.*:

la cholestérine est un élément important de ce dernier;

la sérothérapie, à cause des modifications internes qu'elle provoque, détruit cet équilibre instable, et la cholestérinémie diminue, comme je l'ai mis en évidence.

***

Le fait que j'ai observé me semble appuyer l'hypothèse que la scarlatine soit une maladie toxico-allergique: il s'agir d'une allergie particulière qu'on ne rencontre dans aucune autre maladie. SCHOTTMÜLLER (4) au cours de considérations sur une hépatite et une cholécystite survenues comme complication de la scarlatine, dit que FAHR, dans un cas étudié anatomiquement, trouva dans le foie des altérations des tissus qu'on observe en général dans l'allergie et dans l'anaphylaxie. Ce fait serait en rapport avec le phénomène hématique caractéristique de la scarlatine, l'éosinophilie. On a, dit-il, « le tableau morphologique de l'anaphylaxie sans sa pathogénèse habituelle ».

DOCHEZ (5) pense que tous les êtres humains sont souvent exposés

à la contamination par le streptocoque hémolytique au cours de l'enfance. Par suite, leurs tissus acquièrent une sensibilité plus accusée vis à vis de tous les produits de ce germe.

Certains individus réagissent en élaborant les substances neutralisantes qui circulent continuellement dans le sang: ces sujets ne seront jamais frappés de scarlatine.

D'autres sont hypersensibles pendant des périodes variables, au cours desquelles ils peuvent être atteints de scarlatine, s'ils sont infectés par un streptocoque hémolytique capable de produire de grandes quantités de substances toxiques.

A mon avis, la sérothérapie met en évidence cette sensibilisation. Si la diminution de la cholestérinémie en rapport avec l'inoculation plus ou moins précoce du sérum fut même jusqu'à un certain point le signe d'une sensibilisation toujours plus prononcée, le fait que j'ai observé expliquerait comment l'injection du sérum, pratiquée lorsque la diffusion initiale de la toxine a cessé, ne produit aucun bénéfice et favoriserait, semble-t-il, dans certains cas, des complications.

RÉSUMÉ

L'auteur a remarqué, en étudiant les variations de la cholestérinémie sur 10 cas de scarlatine, qu'il existe un rapport entre le jour de maladie où fut pratiquée une injection de 25 cc. de sérum Dick et la cholestérinémie.

Ce fait semble appuyer l'hypothèse que la scarlatine soit une maladie toxico-allergique.

Clinique des maladies infectieuses de l'Université Royale de Rome.

BIBLIOGRAPHIE.

(1) Chauffard, Guy Laroche et Grigaut: *Traité de path. méd. et thera.*, dir. par E. Sergent, 1922.
(2) Szirmai: *Jahrb. f. Kinderth.*, 1925.
(3) Stroe: *C. R. Soc. Biol.*, 1929.
(4) Schottmüller: *Klin. Woch.*, n. 1, 1931.
(5) Dochez: *Presse Méd.*, 15 sept., 1930.

DE' ROSSI GINO - La nitrification dans le terrain par simple action physico-chimique.

Une certaine quantité de terre pas trop humide est rendue homogène par plusieurs passages au travers d'un tamis à mailles de 1-2 mm. On en met 20 gr. sur un filtre, on y ajoute 40 cmc. d'eau distillée. Le liquide filtré est reporté 2 ou 3 fois sur le filtre, ou plus encore si la chose est nécessaire pour obtenir un liquide parfaitement limpide. Ce liquide éprouvé par les réactions de l'ammoniaque (réactif de Nessler) de l'acide nitreux (réactif de Griess) et de l'acide nitrique (réactif de Lunge) donne parfois des réactions négatives ou très faibles. Dans ce cas on met 20 gr. de cette terre humide, dans des boîtes de verre à grande superficie. Les boîtes de Petri de 12 cm. de diamètre se prêtent parfaitement à cet usage. La terre est étendue dans celles-ci en une couche légère.

Dans le cas où les réactions des nitrites et des nitrates se présentent intenses dans le liquide filtré, on ajoute sur le filtre encore 40 cmc. d'eau distillée et on répète les percolations et les épreuves de la façon déjà indiquée. Cette opération est répetée plusieurs fois si la chose est nécessaire jusqu'à ce que dans le liquide filtré la réaction des nitrites soit devenue faîble et celle des nitrates complètement disparue. La terre est alors transferée dans une boîte de Petri.

Les boîtes contenant la terre sont exposées à l'air libre ou mises dans l'étuve à températures diverses. Après quelque temps, qui peut varier d'une ou deux heures à quelques jours, la terre est reportée sur un filtre et lavée au moyen de 40 cmc. d'eau distillée de la façon déjà indiquée. Le liquide filtré présente presque toujours une réaction plus ou moins intense de l'ammoniaque, une réaction très intense des nitrites et une réaction parfois faible mais le plus souvent très intense des nitrates.

Je n'entends pas m'occuper ici de la cause qui fait se produire ou rend plus forte la réaction de l'ammoniaque. Je crois probable qu'un procès physico-chimique de fixation de l'azote élémentaire n'y est pas étranger; mais je ne suis pas encore à même d'en donner une preuve certaine. Je me bornerai donc à prendre en considération le seul procès de nitrification qui se manifeste d'une façon évidente dans la simple expérience qui a été décrite.

J'ai observé ce procès dans un grand nombre de terres. Je parlerai ailleurs des conditions qui peuvent en régler la marche; mais je peux dés à présent déclarer que ce procès est fortement influencé par la température. Voici les données relatives à une des nombreuses expériences qui ont été faites à ce propos:

	Durée de l'expérience					
	Épreuve préliminaire	Après 6 h.	Après 24 h.	Après 3 jours	Après 8 jours	Après 12 jours
Terre exposée à l'air libre (Temp. moyenne 15-20°):						
Ammoniaque	n	ff	ff	f	p	i
Nitrites	f	p	p	p	i	i
Nitrates	ff	f	f	f	p	i
Terre tenue dans l'étuve à 30°:						
Ammoniaque	n	f	f	f	p	
Nitrites	f	i	i	ii	ii	
Nitrates	ff	p	p	i	ii	
Terre tenue dans l'étuve à 45°:						
Ammoniaque	n	f	f	i		
Nitrites	f	ii	ii	ii		
Nitrates	ff	i	ii	ii		

n = réaction négative; ff = très faible; f = faible; p = positive; i = intense; ii = très intense

Le procès de nitrification qui vient d'être décrit est certainement indépendant de toute activité microbienne. Pour en être convaincu il suffirait de considérer que la terre exposée à 45° déjà après une ou deux heures est parfaitement sèche et donc en condition d'exclure toute activité des microbes. Mais pour donner une preuve irréfutable, j'ajouterai que la nitrification se manifeste, et très intense, dans les terres exposées à 70°-80° et également dans les terres stérilisées à 160°-170° et ensuite humectées et exposées à l'air libre ou tenues à l'étuve. Nous devrions donc admettre que dans la terre humide exposée à l'air, dans des conditions de température favorables, la nitrification de l'ammoniaque peut se vérifier pour des causes purement physico-chimiques, si à ce point ne se présentait pas une objection bien simple. On pourrait répéter ici ce qui a été dit, à juste titre, pour combattre les affirmations de ceux qui avaient cru découvrir une activité nitrifiante dans les cultures des microbes les plus divers. C'est-à-dire que l'apparition des réactions des acides nitreux et nitrique peut simplement dépendre de la fixation de ces substances qui existent dans l'air des laboratoires.

Contre cette objection, pour ce qui regarde mes expériences, on peut tenir compte du fait qu'on obtient des résultats positifs même lorsqu'on expose la terre à l'air libre en pleine campagne. En tout cas, j'ai cru nécessaire un contrôle rigoureux. J'ai expérimenté avec différents dispositifs dont je parlerai ailleurs, au moyen desquels la terre était maintenue en contact avec l'air non seulement pris à l'extérieur, en pleine campagne,

mais complètement purifié par un passage très lent à travers l'acide sulfurique, ensuite par deux matras contenant du lait de chaux à 20%, puis encore par trois tubes en U contenant de la chaux sodée et finalement encore une fois par l'acide sulfurique. Voici le résultat de deux expériences, parmi les nombreuses qui furent exécutées:

	Ammoniaque	Nitrites	Nitrates
Terre de champ. - Témoin............	ff	f	n
Après 16 heures à 45°, à l'étuve......	p	ii	p
Après 16 heures á 45°, en présence d'air purifié..........................	f	i	p
Terre de champ. - Témoin............	f	p	n
Après 7 heures à 55°, à l'étuve.......	p	ii	i
Après 7 heures à 55°, en présence d'air purifié..........................	p	i	p

La nitrification semble donc plus intense dans les épreuves tenues à l'étuve, que dans celles faites en présence d'air libéré de toute trace d'azote combiné. À ce fait on peut donner diverses interprétations, mais ce n'est pas ici la place de discuter la chose. Mais si l'on voulait même admettre que la plus grande intensité des réactions dans les épreuves exposées à l'air non purifié est due à la fixation de composés nitreux et nitriques, il reste toujours indiscutable que, même en contact avec l'air dépourvu de toute trace d'azote combiné, se produit dans la terre un procès actif de nitrification, indépendant de toute action microbienne.

***

Les expériences qui ont été décrites sont confirmées par une autre série de recherches qui ont été faites sur de nombreux terrains .De ces recherches aussi, je n'en décrirai qu'une seule; mais il faut ajouter que les résultats de chacune de celles-ci, bien que divers au point de vue quantitatif (ce qui dépend certainement du fait que divers terrains ont des pouvoirs nitrificateurs différents) ont démontré une unitormité étonnante au point de vue qualitatif.

Environ 8 kilogr. de terre séchée à l'air et rendue homogène par un tamisage répété, a été portée dans un vase de terre cuite de forme conique, de façon à obtenir une surface étendue au contact avec l'air. Après avoir fait un essai préliminaire pour se rendre compte de la présence de l'ammoniaque, des nitrites et des nitrates, le vase a été exposé à l'air libre, en premier lieu en plein soleil, et ensuite à l'ombre. Naturellement le vase était exposé à la pluie et il fut parfois copieusement arrosé d'eau

ne contenant ni ammoniaque, ni nitrites, ni nitrates. On a prélevé, de temps en temps, *de la couche la plus superficielle*, de petites quantités de terre, sur lesquelles ont été éprouvées les réactions de l'ammoniaque et des acides nitreux et nitrique. Voici les résultats:

	Ammoniaque	Nitrites	Nitrates
Commencement de l'expérience le 7 Mai; essais de contrôle	p	ii	i
Pluie abondante le 8 et le 9; essais exécutés dans la soirée du 9 Mai	f	p	n
Ensuite se présente une période de temps variable, mais prevaut le beau temps; le vase reçoit souvent le soleil. Essais du 12	p	ii	i
Le beau temps dure jusqu'au 18 inclus. Essais le matin du 18	p	ii	i
Dans la soirée du 18 un abondant arrosage; ensuite les essais sont répétés.	ff	i	f
Le 20 et 21 soleil intense et température assez élevée. Essais exécutés le 21.	f	ii	p
Le 22 et 23 le beau temps continue. Essais exécutés le 23	p	ii	ii
Dans la soirée du 23 un arrosage abondant; ensuite les essais sont répétés.	ff	p	n
Le vase est transporté en un lieu non ensoleillé, mais la température de l'air est supérieure à 20°. Essais le 25	f	ii	i
Un autre arrosage dans la soirée du 25, et nouveaux essais	ff	i	ff
Encore deux jours à l'ombre. Essais exécutés dans la soirée du 27	f	ii	p

Il se présente évident qu'à la disparition ou au fort affaiblissement des réactions de l'ammoniaque, des nitrites et des nitrates, qui sont la conséquence de la pluie ou de l'arrosage de la terre, a suivi chaque fois un procès rapide de nitrification dans la couche la plus superficielle du terrain.

De petites quantités de terre ont été prélevées de la superficie, lorsque les réactions étaient faibles ou négatives; elles ont été exposées à l'air libre dans des boîtes de Petri, et même exposées à 30°-40° en presence de l'air purifié, et on a obtenu un procès de nitrification semblable à celui qui s'est manifesté dans la terre contenue dans le vase.

* * *

Les expériences bien simples qui ont été décrites, conduisent à la conclusion suivante:

Dans la couche la plus superficielle du terrain, en contact immediat

avec l'air, quand les nitrites et les nitrates sont éliminés par les pluies ou les irrigations, se manifeste un procès de nitrification qui est spécialement rapide et intense lorsque la température est relativement élevée. Ce procès est de nature purement physico-chimique; c'est à dire complètement indépendant de toute activité microbienne.

Laboratoire de Microbiologie Agricole et Technique de l'Inst. Roy. Superieur d'Agraire de Pérouse.

VISCO G. – **Sur l'agglutination par le suc de citron.**

La phyto-immunologie est en train d'acquérir un intérêt toujours plus grand parmi les branches de la pathologie moderne cet intérêt est bien justifié si l'on considère que le fait de rencontrer des analogies dans l'immunité entre les végétaux et les animaux, renforce toujours davantage la conception d'un rapport plus intime entre les deux règnes.

La phyto-immunologie a su réveiller l'intérêt de nombreux savants qui, depuis KRITSCHEWSKY jusqu'à D. CARBONE, y ont apporté la contribution de leurs recherches. L'attention des savants à été appelée, dès 1929, sur ces recherches par la monographie de MM. CARBONE et ARNAUDI. « L'immunité chez les plantes » (1). Elle représente, non seulement une remarquable contribution expérimentale à la solution des problèmes de phyto-immunologie, mais elle réunit systématiquement et trace le cadre de toutes les publications existant sur ce sujet.

Les résultats des recherches pratiquées jusqu'ici ont toutefois été souvent contradictoires et incertains; de nombreuses causes d'erreur contribuent à rendre moins efficace toute argumentation sur la question.

Comme j'étais attiré par ce sujet, j'ai commencé depuis l'année dernière quelques recherches, pour tâcher d'éclaircir la nature véritable de ce qu'on appelle les pseudo-anticorps, et d'étudier les réactions immunitaires éventuelles en les orientant vers quelques buts pratiques que je me propose.

Comme je désirais inoculer à des organismes végétaux des cultures de germes pathogènes pour l'homme, afin de vérifier les agglutinations éventuelles, j'ai commencé par faire les épreuves nécessaires, sans antigène.

Après avoir inutilement essayé et répété les tentatives auxquelles d'autres auteurs assez nombreux avaient déjà eu recours pour obtenir à l'état pur et aseptique et en quantités assez notables le liquide sur

---

(1) CARBONE e ARNAUDI, « L'immunità delle piante », 1930, *Istituto Sieroterapico Milanese.*

lequel doit porter l'expérience, j'ai recouru moi-aussi à des extraits obtenus au moyen du broyage d'organes végétaux au mortier et en solution physiologique. J'ai donc pu remarquer sur ces extraits l'agglutination par le ricin, le laurier-cerise, le néflier, le néflier du Japon, le laurier-rose, le mandarin, la limetta, le citron et l'orange. Les résultats de ces recherches formeront le sujet d'une autre publication.

Dans cette première note préliminaire, je veux rapporter quelques phènomènes intéressants remarqués dans l'agglutination faite avec le jus de fruits acides, et particulèrement du citron.

J'ai porté mes observations sur de nombreuses souches de Choléra, B. typhique, Paratyphiques, Paratyphique A., B., Paratyphique C., Shiga, Bang, *M. melitensis*, et j'ai approfondi surtout les recherches avec le Vibrion cholérique.

Les germes précédents ont été employés en émulsions et en cultures en bouillon vivantes, aussi bien qu'en cultures en bouillon tuées par un chauffage prudemment dosé.

Ces expériences ont été établies en partant de citrons qui avaient atteint une maturation parfaite et cueillis, depuis 24 heures au plus, sur 16 plantes que j'avais soignées moi-même et sur lesquelles j'ai commencé les recherches principales (inoculation) dont celles que je vais décrire ne sont que les épreuves initiales, sur les plantes vierges. Le jus stérilement pressé a été centrifugé et filtré sur papier; on l'a immédiatement utilisé pour l'épreuve d'agglutination.

Le pouvoir agglutinant varie de citron à citron, dans des limites assez larges, jusqu'à atteindre — quoique rarement — un titre de 1/700. Quelques fruits ne donnent aucune agglutination; mais, la plus grande partie de ceux-ci donne un titre de 1/64 environ.

On remarque presque constamment le phénomène paradoxal et la zone d'inactivité.

Les phénomènes précédents présentent souvent une caractéristique particulière de dilution pour les citrons qui appartiennent à une même plante.

Les agglutinations sont aspécifiques et lorsqu'on procède à la saturation (méthode de Castellani) de la substance agglutinante par le *Vibrio Cholerae*, le jus perd tout pouvoir agglutinant, même pour d'autres germes.

Naturellement, j'ai tout de suite pensé à un phénomène d'agglutination acide par l'acide citrique, qui est le composant essentiel de l'acidité du citron. Une solution d'acide citrique à 5% en solution physiologique, agglutine en effet les mêmes germes qui sont agglutinés par le jus du citron, mais à des titres différents (le contenu du jus de citron en acide citrique est environ de 5%).

Bien que j'aie fait des recherches très soignées sur cette question, je n'ai pas trouvé d'autres chercheurs ayant signalé l'acido-agglutination par l'acide citrique.

Mais l'ensemble des recherches exécutées jusqu'à présent me permet d'exclure la supposition qu'il s'agisse ici d'un phénomène uniquement dû à l'acido-agglutination.

Je résume rapidement comment j'ai été conduit à ces déductions:

I. – Le jus de citron, chauffé pendant 30º, à 59º au bain-marie, garde parfaitement son pouvoir agglutinant. S'il est chauffé dans les mêmes conditions à 60º, l'extrait perd son pouvoir agglutinant (thermolabilité).

Naturellement, l'acide citrique résiste jusqu'à une température très élevée, pendant une heure (thermostabilité).

II. – Si un extrait de citron chauffé à 60º pendant 30º et, par cela même inactivé, est directement additionné d'acide citrique dans la proportion de 5%, sans compter l'acide qui est contenu naturellement dans l'extrait même, le phénomène de l'agglutination ne se vérifie plus.

III. – On trouve des citrons qui ne donnent pas d'agglutination, bien que leur contenu en acide citrique ne varie point.

IV. – Une solution d'acide citrique agglutine tant que le contenu en acide citrique dépasse le 0,625%. C'est avec le jus de citron qu'on atteint de très fortes diluition dans lesquels le contenu de la masse en acide citrique est de 0,0625% (expériences faites avec le vibrion cholérique).

***

En résumé:

	Technique	Action vis-à-vis de l'agglutination
a) Jus de citron	— —	+
b) » » »	Chauffé à 60º pendant 30′	—
c) » » »	Chauffé à 60º pendant 30′ et additionné ensuite d'acide citrique à 5%	—
d) » » »	Additionné d'acide citrique à 5%	+
e) » » »	Additionné d'acide citrique et chauffé ensuite comme auparavant	—
f) Acide citrique à 5%	Chauffé à 60º pendant 30′	+
g) Idem	Chauffé à 60º pendant 30′	+
h) Acide citrique à 10%	Chauffé à 60º pendant 30′	+

Le fait que le pouvoir agglutinant que l'on remarque avec le jus de de citron paraît thermolabile (*b*), tandis que celui qui dérive de l'acide

citrique est thermostabile (*g*), pourrait faire penser à la présence de deux facteurs agglutinants distincts (dont l'un est dû à l'acide et l'autre serait inhérent à la nature même et aux complexes contenus dans le jus de citron).

On ne pourrait pas expliquer par là pourquoi — lorsque la température a détruit le pouvoir agglutinant particulier au jus de citron (*b*) — on ne vérifie pas aussi l'acido-agglutination (*f*) qui devrait ne pas avoir été troublée par le chauffage (*g*).

D'un autre côté, puisque le phénomène dont nous parlons ne se vérifie pas, même si l'on ajoute directement de l'acide citrique dans un citron qui, par suite du chauffage, est pour ainsi dire inactivé (c. e.), on serait amené à l'hypothèse d'un composé qui empêche l'agglutination et se formant avec le chauffage.

Les contrôles nécessaires (d. h.) permettent d'éliminer que l'absence du phénomène soit dûe à une concentration plus grande de l'acide citrique.

***

Le facteur agglutinant inhérent à la nature même du jus, n'a pas, en effet, des caractères tels que nous puissions conclure qu'il s'agit de pseudo-agglutinines (Carbone et Arnaudi, loco cit.), ou bien d'agglutinines à type zoo-immunitaire.

La thermolabilité, la dilution élevée, l'absorption de la substance agglutinante par les germes agglutinés, sont les caractéristiques non seulement de quelques agglutinines zoo-immunitaires, mais aussi de tout cet ensemble de facteurs agglutinants, auxquels M. Carbone a donné le nom de pseudo-agglutinines.

Section médico-micrographique du Laboratoire
prov. d'hygiène et de prophylaxie de Pérouse.

VERONA O. – **Une observation sur l'action pathogène du Bact. tumefaciens Smith et Towsend.**

Disposant d'un certain nombre de plants de *Vicia Faba*, cultivés en solution aqueuse (liquide de Knop), on ensemença quelques pots avec des cultures de *Bact. tumefaciens*, dont la propriété tuberculigène avait été controlée antérieurement sur des plants de ricin et de géranium.

On put ainsi observer que, dans cette solution, le développement du *Bact. tumefaciens* était très nette, et qu'il se formait bientôt dans le liquide même, de gros flocons mucilagineux s'accolant d'une façon par-

ticulière l'un à l'autre et plus ou moins adhérents aux racines. Ces dernières demeurèrent normales, pendant quelques jours, comme celles des autres plants que l'on avait utilisés comme contrôle et dans la solution nutritive desquelles on n'avait pas ensemencé le bactérium. Mais, au bout de quelques jours, on constata, tout d'abord auprès des racines secondaires, et ensuite dans le pivot, une coloration brune s'étalant de plus en plus, jusqu'à intéresser le collet et même la tige de la plante, les branches ainsi que les nervures principales et secondaires des feuilles.

Evidemment, le bacterium ayant pénétré, par suite d'une solution de continuité quelconque, s'était diffusé lentement, en déterminant dans les points de localisation l'obstruction des vaisseaux mêmes et la nécrose des tissus. Cette nécrose eut une évolution plutôt rapide, mais non sans rémittences. Parfois, elle débutait dans certaines zônes qui, vraisemblablement, correspondaient aux points de localisation.

Or, étant donné que le *Bact. tumefaciens* existe, et d'une façon qui n'est pas exceptionnelle, dans les terrains, le fait qu'il peut produire non seulement les tumeurs bien connues, mais aussi des nécroses vasculaires, est assez important, tant au point de vue théorique que pratique, et il exige une étude ulterieure.

Laboratoire de bactériologie de l'Institut R. sup. agricole de Pise.

Dirett. respons.: Dr. Prof. A. Zironi — Ind. Graf. Ital. Stucchi - Milano

Dr. BOHUSLAV FEIERABEND

Le 6 juillet, una avalanche, en précipitant du Dachstein (Autriche Supérieure) engloutissait notre cher collègue et ami, le Dr. Bohuslav Feierabend, sa femme et ses deux petites filles. La tragique nouvelle nous sembla, lorsque les journaux la portèrent, presque invraisemblable, car notre sentiment se refusait à croire à une catastrophe si exceptionelle qui detruisait du coup toute une jeune famille en plein bonheur.

Le Dr. Bohuslav Feierabend, conseiller supérieur du service d'Hygiène, docteur en médecine, agrégé de l'Université Charles, chef de la séction pour la production des sérums et des matières d'inoculation à l'Institut d'Hygiène publique à Prague, tout en étant encore jeune, était très favorablement connu dans les milieux scientifiques internationaux, par ses interéssants travaux scientifiques et par l'exemplaire organisation du nouvel Institut Sérothérapique de Prague. Ses frequents voyages d'études le portèrent souvent à l'etranger et il eut ainsi l'occasion de connaitre aussi notre pays pour lequel il démontrait une spéciale sympathie.

Doué d'une vive intelligence, d'une forte énergie et d'une bonté profonde, le Dr. Feierabend laisse avec sa mort un vide irréparable dans son Institut et un vif regret dans tous ceux qui l'ont connu et apprécié.

Il avait, comme beaucoup d'hommes forts , la passion de la montagne où il aimait se retremper pour le dur travail du laboratoire. En pleine joie de vivre il est entré dans la grande paix, accompagné par ceux qu'il aimait. Saluons de nos pensées émues les quatres disparus dans le drame de la montagne, qui reposent à présent, recouverts del plus belles fleurs des alpes.

Milan, juillet 1933. Prof. F. Pepeu

LIVERIERO EMILIO – **Stimulation aspécifique des isoagglutinogènes.**

Les modifications quantitatives des isoagglutinines et des isoagglutinogènes constituent sans doute une des branches les plus importantes du problème des propriétés groupe-specifiques, problème dont l'étude se poursuit encore. Ces modifications dépendent intimement des activités fonctionnelles de l'organisme et sont en rapport avec la réactivité biologique des cellules sur laquelle nous ne connaissons presque rien: elles ont aussi une très grande importance pratique, car, souvent, elles ont été la cause première des erreurs dans la détermination du groupe sanguin.

Les variations quantitatives des isoagglutinines ont été étudiées dans presque toutes les branches de la physiologie et de la pathologie, tandis que les recherches sur les variations quantitatives des isoagglutinogènes sont beaucoup moins nombreuses.

Les valeurs quantitatives des isoagglutinogènes augmentent lentement, depuis la naissance jusqu'à 15 ou 20 ans; vers cet âge, dans les conditions normales, elles deviennent stationnaires (BJÖRUM-KEMP et THOMSEN-KETTEL). Pendant la grossesse, on observe une diminution progressive de la sensibilité des isoagglutinogènes, qui augmente à nouveau peu à peu au moment de la naissance (SCHENK, BOLAFFIO, SCHIMADA et PUCCIOM). Pendant la période aigue de la malaria, on a une forte augmentation des valeurs quantitatives des isoagglutinogènes, valeurs qui varient avec les accès de fièvre (RUBASCHKIN, MOLDAWSKAJA et PAULI). Dans un cas d' « *angina pectoris* », on a remarqué que les valeurs quantitatives de l'isoagglutinogène A étaient si basses qu'il était impossible d'en déterminer le titre.

En période post-opératoire, on constate toujours une forte diminution de la sensibilité des globules rouges (TENEFF).

***

Les valeurs quantitatives des propriétés groupe-spécifiques varient, en outre, selon les conditions de l'expérimentation. On a observé que le pouvoir d'isoagglutination des sérums augmente à la suite d'un certain nombre d'injections de lait (BIANCALANA et TENEFF), de Caseal au calcium, de nucléonate de sodium et de calomel (MINO) et après l'administration de narcotiques (SCHNEIDER, LEVINE et SEGALL).

Les isoantigènes A et B peuvent aussi donner lieu à la formation d'anticorps agglutinants spécifiques chez les animaux (THOMSEN, LIVERIERO, etc.), et font augmenter, d'une façon énorme, les valeurs quantitatives relatives des isoagglutinines α et β, lorsqu'ils sont introduits par séries de nombreuses petites transfusions incompatibles (BIANCALANA et TENEFF).

Sur les variations expérimentales des isoagglutinogènes, je ne connais que les recherches de TENEFF. Cet auteur a fait des recherches pour mettre en évidence le fait que les isoagglutiongènes A et B sont sujets à une stimulation spécifiques avec les isoagglutinines α et β. Il pratiqua de nombreuses transfusions de sang du groupe Oαβ à des individus des groupes Aβ, Bα ou bien AB, en déterminant (avant et après les transfusions) le titre des valeurs quantitatives des isoagglutinogènes A et B. Ces expériences ont démontré que les isoagglutinogènes ne sont pas sujets, comme les isoagglutinines, à des excitations spécifiques.

***

Mon but a été de rechercher si les isoagglutinogènes sont capables de recevoir une stimulation aspécifique, tout comme les isoagglutinines. Sur 5 sujets du groupe A et B, j'ai donc pratiqué 3 injections de caséal, avec un intervalle de trois jours entre chaque injection: à 5 autres individus du groupe A et B, j'ai injecté, en suivant la même technique, à trois reprises, du lait stérilisé. Avant les inoculations, puis 10 jours après la dernière, je déterminais exactement le titre des valeurs quantitatives des isoagglutinogènes. Sans décrire en détail ces déterminations, je rappellerai seulement que pour avoir les globules rouges des sujet traités, je prélevais le matin, à jeun, 1 cc. de sang et le mêlangeais avec 4 cc. d'une solution à 3% de citrate de soude. Je me suis, en outre, toujours servi du même sérum pour déterminer le titre, et j'en préparais des dilutions, progressives de 1 : 25.

Voici les résultats que j'ai obtenus:

N.	Nom.	Age	Groupe	Avant les injections		Observations	Après les injections	
				sérum α	sérum β		sérum α	sérum β
1	P. S.	32	II	1 : 25	—	Caséal	1 : 25	—
2	A. V.	31	II	1 : 100	—	Caséal	1 : 100	—
3	R. A.	36	III	—	1 : 75	Caséal	—	1 : 100
4	S. T.	41	II	1 : 200	—	Caséal	1 : 175	—
5	A. B.	27	II	1 : 125	—	Caséal	1 : 125	—
6	P. O.	32	II	1 : 150	—	Lait stérilisé	1 : 157	—
7	M. C.	29	III	—	1 : 125	Lait stérilisé	—	1 : 100
8	C. V.	38	III	—	1 : 125	Lait stérilisé	—	1 : 125
9	S. P.	27	II	1 : 175	—	Lait stérilisé	1 : 175	—
10	C. A.	22	II	1 : 100	—	Lait stérilisé	1 : 100	—

Ce schéma démontre que les isoagglutinogènes ne sont pas sensibles aux stimulations aspécifiques qui, au contraire, influencent nettement les isoagglutinines.

Les variations quantitatives minimes, en plus ou en moins, qu'on remarque pour quelques cas, après le traitement, ne sont certainement pas dues à une influence des protéines hétérogènes du caséal, ni du lait, mais doivent être comprises parmis les variations physiologiques dont nous avons parlé plus haut. Elles sont effectivement très faibles, inconstantes et se manifestent soit en diminution soit en augmentation.

L'impossibilité d'une stimulation aspécifique et spécifique des isoagglutinogènes confirme la théorie d'après la quelle les isoagglutinogènes ne

doivent pas être considérés sous le même point de vue que les isoagglutinines.

Les isoagglutinogènes, à la base des phénomenes qui caractérisent l'individualité, sont héréditaires et se transmettent par le plasma germinatif: ils sont contenus dans toutes les cellules de l'organisme. Les isoagglutinines, au contraire apparaissent par la suite, indépendemment des isoagglutinogènes d'après certains auteurs (HIRSZFELD, etc.); d'après d'autres (SÜSSMANN, TENEFF, etc.) sous l'influence de ceux-ci, ou bien, comme l'admet une troisième catégorie de savants, (MINO et MORRA, etc.), sous l'influence d'une structure particulière des globules rouges du sujet lui-même.

Nous savons aussi que le lieu d'origine des isoagglutinogènes est, sans aucune distinction particulière, d'une façon plus ou moins marquée, dans toutes les cellules; ils forment une partie intégrante de ces cellules, et il n'est pas possible de les séparer de ces dernierès sans détruire leur intégrité organique (TENEFF). Au contraire nous n'avons pas la moindre idée sur l'organe et sur le tissu ou se produirait la formation des isoagglutinines (LIVERIERO).

La conclusion de mes recherches est que les isoagglutinogènes, tout comme les antigènes immunitaires, ne sont pas sujets à une stimulation aspécifique, sous l'action des proteines hétérogènes.

Institut de Bactériologie et d'Immunologie de l'Université Royale de Turin. Clinique oto-rhinolaryngologique de l'Université Royale de Turin.

BIBLIOGRAPHIE.

BIANCALANA et TENEFF, *Boll. della Sez. Ital. d. Soc. intern. di Microbiol*, 1930 et 1931.
BJÖRUM et KEMP, *Acta Pathol. et Microb. Scandina.*, 1929.
BOLAFFIO, *La ginecologia*, 1910.
HIRSEFELD, *The Lancet*, 1919.
LIVERIERO, *Giornale di Batteriologia ed Immunologia*, 1933.
MINO, *Giornale di Biol. e Med. Sperimentale*, 1924.
MINO et MORRA, *Archivio per le Scienze Mediche*, 1927.
PUCCIONI, *Giornale di Batteriologia ed Immunologia*, 1931.
SCHENK, *Munch. Med. Woch.*, 1905.
SCHNEIDER, *Zeitsch. f. die ges. exp. Med.*, Bd. XXXVI.
TENEFF, *Giornale di Batteriologia ed Immunologia*, 1932 et 1933.
— *Boll. della Sez. Ital. d. Soc. Intern. di Microbiol.*, 1932.
THOMSEN, *Zentrl f. Blutgruppen fars*, 1929.

PINTOZZI VINCENZO – **Recherches expérimentales sur la perte des réactions cutanées vis-à-vis de la toxine diphtérique, au moyen de plusieurs réactions de Schick.**

Parmi les premières méthodes dont on fit usage pour conferer à l'organisme une immunité anti-diphtérique active, il faut rappeler l'essai de la vaccination au moyen de petites doses de toxine.

Dès 1913, SCHMITH et BROWN avaient observé qu'en inoculant aux cobayes des petites doses de toxine diphtérique, insuffisantes pour produire des nécroses et des ulcérations et n'entrainant que de la rougeur de la peau avec chute du poil, on arrivait, en augmentant progressivement ces doses à ne plus remarquer aucune réaction visible. Ces auteurs avaient aussi observé que les animaux issus des mères immunisées possédaient une immunité passive qui durait jusqu'à l'âge de 3 mois.

Plus tard, lorsqu'on connut la réaction de Schick, plusieurs problèmes en rapport avec cette réaction, furent posés.

En se basant sur l'idée que de petites doses de toxine diphtérique pouvaient immuniser un organisme, on se demanda si une série de réactions de Schick était suffisante pour établir l'immunité antidiphtérique.

Au X.ième Congrès Italien de Pédiatrie, qui eut lieu à Milan en 1922, des opinions discordantes se manifestèrent déjà. Tandis que CARONIA, en effet, affirmait avoir pû constater que la réaction de Schick s'atténue d'elle-même lorsqu'on la pratique successivement à la distance de 10 jours, sur le même enfant, PINCHERLE, VALAGUSSA, BACCICHETTI firent remarquer qu'en répétant l'épreuve de Schick, ils n'avaient observé aucune atténuation de cette réaction.

Les recherches d'OPITZ, du reste, avaient exclu la possibilité d'une augmentation du taux de l'antitoxine chez les sujets à qui l'on avait inoculé une dose minima, nécrosante pour un cobaye (1/50 d-m-m.), et arrivaient à la conclusion que la dose de toxine nécessaire pour obtenir l'immunité chez l'homme devait être supérieure à 1 Ln.

FRONTALI obtint les mêmes résultats: au cours d'expériences faites sur des enfants et des cobayes, et en répétant de 4 à 6 fois la réaction de Schick à des intervalles de temps variables (3-6 jours), il ne réussit point à atténuer l'intensité de la réaction.

NASSO ensuite, en continuant ces recherches et en pratiquant ses expériences sur des enfants et des cobayes, arrivait à conclure que la R. de Schick est atténuée lorsqu'on la répète à un intervalle de 10 à 15 jours: cet auteur affirmait aussi, qu'en général, 3-4 épreuves de Schick sont suffisantes pour l'éteindre totalement. Le résultats contraires obtenus par FRONTALI trouvent leur explication dans le fait que l'intervalle entr'une

réaction et la suivante était trop court. En outre, les dosages de l'antitoxine que l'auteur pratiqua sur le sérum sanguin par la méthode de Römer, auraient démontré que les doses extrêmement reduites de toxine, nécessaires pour pratiquer la réaction, auraient un pouvoir immunisant.

Aux mêmes conclusions, à peu près, sont arrivés aussi Mensi et Segagni.

Schwarz, de même, en répétant 3 ou 4 réactions de Schick sur 19 sujets, remarque pour *tous* l'extinction de la réaction intradermique et observa, dans le sang, une augmentation d'antitoxine (de 10 à 20 fois plus forte).

Les cobayes, en outre, que cet auteur soumit plusieurs fois à la réaction de Schick, supportaient très bien 2,5 d. m. m. de toxine.

Les résultats obtenus par d'autres auteurs sont, au contraire, diamétralement opposés:

Sorge, en répétant 5 fois l'épreuve de Schick ne remarqua aucune atténuation, bien qu'entre chaque réaction il ait laissé le laps de temps indiqué par Nasso-Pisano, en pratiquant la réaction de Schick 4 fois, à des intervalles moyens de 15 jours sur 20 enfants sains ne put remarquer, sur 19 cas, aucune variation d'intensité. Dans un seul cas, la R. de Schick disparut à la deuxième épreuve. Sur 13 enfants atteints de diverses maladies, il obtint la disparition de la réaction chez 5 convalescents de maladies infectieuses aigues (broncho-pneumonie, dysenterie amibienne, ictéro-catarrhale, fièvre paludéenne) et il attribua ce phénomène au fait que la réserve antitoxique perdue du fait de la maladie s'était rétablie avec la guérison.

Dernièrement, Taccone et Miriani concluaient, en se basant sur leurs recherches, que la réaction de Schick répétée en série semble n'exercer aucune action immunisante et que si des modifications se manifestent, il faut les attribuer, à des facteurs très divers et complexes, parmis lesquels il faut probablement tenir compte de l'influence directe et indirecte des maladies aigues ou chroniques qui se sont manifestées.

Le résumé prècèdent montre qu'il n'existe pas un accord parfait entre les résultats obtenus par les divers auteurs.

J'ai donc pensé qu'une contribution personnelle à la solution d'un problème qui pourrait avoir, du côté pratique, une certaine importance, ne serait pas sans intérêt.

Sur plusieurs enfants, j'ai répété systématiquement, 4 fois, la réaction de Schick, à des intervalles de 10 à 12 jours. Ces sujets, d'âges différents, furent divisés en 3 groupes, dont 2 de sujets sains et 1 de sujets malades

Les observations sur des malades ou bien sur des convalescents de maladies aigües se réduisent, en tout, à 5 cas, car je ne peux rien dire à propos des autres, qui étaient dans les mêmes conditions et qui furent

soumis à l'experience, parce qu'ils furent soustraits à l'observation avant la lecture de la deuxième réaction. Les résultats de ces 5 cas, au sujet desquels, pour la même raison, je ne peux relater que les observations faites après deux ou trois R. de Schick, sont réunis dans un groupe à part.

Il ne m'a pas été possible de poursuivre les recherches aussi complètement que je l'aurais voulu, en dosant, comme Römer, l'antitoxine dans le sang: je ne pus convaincre la Direction des Instituts auxquels appartenaient tous les enfants, de faire prélever le sang des sujets. Je rencontrai aussi de graves difficultés à répéter plusieurs fois la réaction de Schick, et à vacciner.

Les réactions furent toujours pratiquées avec de la toxine diphtérique séche de l'I. S. M. diluée quelques instants avant de pratiquer la réaction.

Les résultats obtenus chez les différents groupes de sujets sont notés dans trois tableaux. Les expériences furent faites uniquement sur les enfants qui avaient réagi à la premierè épreuve de Schick, d'une façon nettement positive. Les résultats que je relate furent donc obtenus sur des sujets dont la réceptivité ètait certaine.

Dans le premier groupe (A), se trouvent les résultats obtenus sur 17 enfants. La réaction de Schick leur fut pratiquée à des intervalles de 10 à 13 jours. Le contrôle fut fait par la réaction de PARK-ZINGHER; les résultats sont ceux des lectures faites après 48 heures. Bien que ces sujets soient certainement « réceptifs », un certain nombre de sujets « allergiques », en même temps que réceptifs, m'aura échappé; pour ces derniers, la positivité de la réaction avec la toxine rendue inactive n'aura pu être enrègistrée parce que la lecture fut faite après 48 heures, lorsqu'une bonne partie des pseudo-réactions se sont déjà éteintes.

Les sujets de ce groupe, appartenant tous à un Institut, me furent accompagnés après 48 heures, la personnel dirigeant ayant interprété à faux les instructions reçues, je ne pus donc faire que la lecture après 48 heures.

Voici les résultats de ce premier groupe:

pour 15 sujets, la réaction ne subit aucune variation au cours des quatres épreuves, et seulement pour un (A./2) elle s'atténua légèrement à partir de la deuxième réaction, et ne subit aucune variation pour les trois autres. Pour un autre, chez le quel la réaction avrait été faiblement positive depuis le commencement, elle disparut à la deuxième injection intradermique et resta, par la suite, toujours négative (A./5).

Le deuxième groupe, B, réunit les résultats obtenus avec 5 enfants convalescents. Pour ces cas, les résultats de la réaction PARK-ZINGHER furent lus après 24 heures, et ceux de la réaction de SCHICK après 48 heures.

TABLEAU I. — Groupe *A*.

N. d'ordre	Nom.	Age (par annèe)	R. Park Zingher	Réactions de Schick			
				I	II	III	IV
			jour de l'expérience				
			1er	1er	10ième	23ième	34ième
1	Musani G.	10	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
2	Giovannini S.	8	— — —	+ + +	+ + —	+ + —	+ + —
3	Bussotti A.	5	— — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
4	Ragazzini M.	6	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
5	Cerini R.	4	— — —	+ — —	— — —	— — —	— — —
6	Risaliti R.	5	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
7	Cellai B.	7	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
8	Calamai D.	8	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
9	Pugi A.	10	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
10	Marsili A.	7	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
11	Calamai E.	7	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
12	Ragazzini O.	5	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
13	Furieri E.	6	+ — —	+ — —	+ — —	+ — —	+ — —
14	Menegatti R.	7	— — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
15	Ottanelli F.	6	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
16	Innocenti S.	6	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
17	Bertoni V.	6	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +

TABLEAU II. — Groupe *B*.

N. d'ordre	Nom.	Age (par annèe)	R. Park-Zingher	Réactions de Schick		
				I	II	III
			jour de l'expérience			
			1er	1er	16ième	27ième
1	Landini L.	10	+ — —	+ + —	+ + —	+ + —
2	Innocenti O.	6	— — —	+ + —	+ + —	+ + —
3	Pechini V.	8	— — —	+ — —	+ — —	Absent
4	Bologni L.	14	— — —	+ + +	+ + +	Absent
5	Rosati M.	2	+ — —	+ + —	+ + —	+ + —

J'ai suivi cette mèthode, pour me rendre parfaitement compte des réactions pures et des réactions mixtes. Pour, deux de ces 5 sujets, la réaction de Schick doit être considérée comme la manifestation d'une réaction mixte. Pour tous, les résultats fournis par les deux ou trois réactions de Schick que j'ai pu pratiquer, furent toujours égaux, en intensité comme en durée.

TABLEAU III. — Groupe *C*.

N. d'ordre	Nom.	Age (année)	R. Park-Zöller	Réactions de Schick I	II	III	IV
			Jour de l'expérience				
			1er	1er	10ième	20ième	23ième
1	Camilli L.	19	+ — —	+ + +	+ + —	+ + —	+ + —
2	Fogacci E.	17	+ + —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
3	Lasos G.	16	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
4	Lecci B.	15	+ + —	+ + +	+ + —	+ + —	+ — —
5	Folli N.	15	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
6	Pierattini A.	14	— — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
7	Mancini D.	13	— — —	+ ++	+ + +	+ + +	+ + +
8	Scopetani F.	13	— — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
9	Sani A.	13	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
10	Conti L.	12	+ — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
11	Gioffredi S.	12	— — —	++++	++++	++++	++++
12	Vignali L. M.	11	— — —	++ —	+ + —	+ + —	+ + +
13	Barbagli M.	11	+ — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
14	Venturini R.	10	+ — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
15	Giunti G.	10	— — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
16	Secchi L.	10	+ — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
17	Vitelli A.	10	+ — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + +
18	Cosi E.	10	— — —	+ + —	+ + +	+ + —	+ + —
19	Lanzi V.	10	— — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
20	Orsini C.	9	+ — —	+ + —	+ — —	+ — —	+ — —
21	Susini D.	9	+ — —	+ + —	+ + —	+ — —	+ + —
22	Botti M.	8	— — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
23	Giaccai L.	8	— — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
24	Imbasciati G.	7	— — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + +
25	Sani B.	7	+ — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
26	Gabellieri R.	6	— — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
27	Sacchi M.	6	— — —	+ + —	+ + —	+ — —	+ + —
28	Arrighetti R.	6	— — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + +
29	Este L.	6	— — —	+ + —	+ + +	+ + —	+ + —
30	Ermini F.	4	— — —	+ + +	+ + —	+ + +	+ + +
31	Mugnai B.	9	— — —	+ + +	+ + +	+ + —	+ + —
32	Danti L.	9	— — —	+ + +	+ + —	+ + —	+ + —
33	Monzetti G.	9	+ — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
34	Corzani L.	9	— — —	+ + —	+ + —	+ + —	+ + —
35	Cosi L.	6	— — —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +

Dans le troisième tableau, se trouvent résumés les autres résultats obtenus sur les enfants du groupe C.

A ces sujets, j'ai pratiqué en même temps que la première intradermoréaction, la réaction de ZOELLER, pour pouvoir distinguer les sujets pour lesquels la réaction de Schick devait être considérée comme une réaction pure de ceux pour lesquels il s'agissait d'une réaction mixte. Ce fait m'intéressait pour examiner si sur des individus qui avaient déjà été en contact avec le bacille de Löffler, et vis à vis duquel ils étaient sensibilisés (il est donc question d'individus ayant dans le sang un certain

taux d'antitoxine et en voie d'immunisation spontanée) l'intradermonéaction pouvait augmenter plus facilement que pour les autres la réserve antitoxique, en empêchant la réaction même.

Dans ce tableau, on observe que sur 35 sujets, la réaction de Schick a constamment été de la même intensité sur 27 cas. Pour un sujet (C/4) la réaction s'est atténuée à la deuxième, à la troisième et encore plus à la quatrième. Pour deux (C/20 et C/31), la deuxième réaction a été légèrement plus faible que la première est s'est maintenue constante pour les suivantes. Chez un autre, j'ai remarqué que la troisième réaction s'était attenuée; mais la quatrième fut de la même intensité que les deux premières. Sur d'autres sujets, enfin, (C/12, C/17, C/24) l'intensité de la réaction a été plus forte à la quatrième que dans les trois précédentes: il se manifesta une forte infiltration des tissus autour du point d'inoculation.

J'ai tâché d'expliquer ce fait, apparemment paradoxal, en attribuant cette intensité plus prononcée à la possibilité d'une sensibilisation produite par les substances protéiques contenues dans la toxine dont on s'était servi pour les trois réactions précédentes: je l'interprétais, en somme, comme une réaction mixte due à l'intervention d'un état allergique vis à vis de ces substances protéiques. Mais la réaction de Zoeller, pratiquée tout spécialement dans ce but a fourni dans deux cas un résultat négatif, et légèrement positif dans un troisième (C/17), pour le quel la réaction anatoxique avait donné le même résultat, même avant de commencer les expériences. Je relate cette observation, objectivement, sans vouloir en tirer aucune déduction.

De ce groupe font aussi partie, 12 enfants qui avaient, au commencement des expériences, réagi positivement à la réaction de Zoeller. Pour 10 de ces cas, le résultat des quatres réactions fut toujours le même. Pour deux seulement, je pus observer, à partir de la deuxième épreuve, une atténuation réelle, qui, pour l'un de ces sujets (C/20) ne subit plus de variations intensité lors des deux réactions suivantes, tandis que pour l'autre (C/4), elle devint encore plus prononcée à la quatrième épreuve.

On peut logiquement en déduire que la réaction de Schick répétée quatre fois, donne presque toujours des résultats positifs même sur des individus qui ont déjà subi l'action du bacille de Löffler, ce qui est prouvé par la positivité de l'intradermoréaction à l'anatoxine, individus qu'il faut considérer comme non totalement dépourvus d'*antitoxine*.

Il faut donc admettre que pour le petit nombre de cas pour lesquels on observe une atténuation de la réaction en question, ou bien l'inhibition totale, on est en présence de sujets dont les taux d'antitoxine n'est que légèrement inférieur à celui nécessaire pour que la diphtérino-réaction donne un résultat positif.

J'ai pratiqué des recherches dans ce sens aussi sur des cobayes. Pour

appliquer la diphtérino-réaction aux cobayes je me suis servi de la même toxine sèche, fournie par l'I. S. M., dont j'avais fait usage pour appliquer la réaction de Schick aux enfants.

L'intradermoréaction avec 1/50 de d. m. m. fut pratiquée à un lot de six cobayes, après les avoir soigneusement épilés.

Une première série de quatre épreuves de Schick fut faite à la distance de 10 à 12 jours entre chaque épreuve: sur quatre cobayes, ensuite, j'ai continué à pratiquer d'autres épreuves intra-dermiques à des intervalles différents et très longs en dèfinitive; deux cobayes en subirent, au total, six, un autre, sept et, un autre encore, huit. Un laps de temps variable depuis la dernière intradermoréaction, j'ai pratiqué à tous les animaux une injection de toxine diphtérique à des doses variables, qui sont exactement indiquées, pour chaque sujet, dans le tableau suivant.

Il me semble, en effet, plus démonstratif de résumer les résultats dans un tableau.

Schick	Jour où furent pratiquées les expériences								Inoculation de toxine et résultats
	1er	11ième	22ième	34ième	68ième	107ème	226ème	339ème	
1er Cobaye m. kg. 0,250	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +					2 d. m. m. † 60 h. après
2ième Cobaye m. kg. 0,300	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +					3 d. m. m. † 60 h. après
3ième Cobaye m. kg. 0,280	+ + +	+ + —	+ + +	+ + —	+ + —	+ + +			† spontanément 21 après la dernière R. S.
4ième Cobaye f. kg. 0,320	+ + +	+ + +	+ + +	+ + —	+ + +	+ + +			3 d. m. m. † 96 h. après
5ième Cobaye m. kg. 0,300	+ + +	+ + —	+ + —	+ + +	+ + —	+ + +	+ + —		3. d m. m. † 48 h. après
6ième Cobaye f. kg. 0,320	+ + +	+ + —	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + —	+ + —	2 d. m. m. † 60 h. après

Ce tableau montre que les deux cobayes aux quels la réaction de Schick fut appliquée 4 fois, ont toujours donné des résultats constants.

Trentequatre jours après la dernière intradermoreaction, j'ai inoculé au premier de ces deux cobayes deux doses minima mortelles des toxine active, et au second trois doses. Les deux animaux sont morts au troisième jour et l'autopsie démontra qu'il s'agissait bien d'intoxication diphtérique. Ils présentaient en effet un oedème hémorragique autour du point d'injection, de la tuméfaction et une infiltration des garglions lymphatiques, de la congestion des viscères de l'abdomen et surtout des

capsules surrénales, et de petites quantités d'exsudat fibrineux dans la la cavité pleurale et dans le péricarde.

Pour les cobayes n. III et IV, les premières réactions furent faites à la même distance que pour les deux premiers animaux: mais 34 jours après, j'ai pratiqué encore une cinquième réaction de Schick et, 40 jours après celle-ci, une sixième réaction. En analysant les résultats, on remarque que pour quelques unes de ces épreuves on a obtenu des résultats plus atténués; on n'a pas toujours eu de nécrose et la réaction s'est manifestée simplement par une zone intensément rouge, avec léger oedème sous-jacent. Mais ayant remarqué que cette diminution d'intensité n'est jamais constante et l'ayant observée pour certaines épreuves seulement, tandis que pour les suivants on eut à nouveau de la nécrose, il me semble pas que l'on puisse parler d'« atténuation de la réaction ». Il faudrait plutôt admettre une erreur de technique et supposer qu'une partie du liquide inoculé ait échappé dans le trajet de l'aiguille. De cette façon, la dose de toxine aura pû être inférieure à 1/50 de la dose minime mortelle, ce qui expliquerait que les manifestations locales aient pris une autre tournure. Il est connu que 1/50 de la dose m. m. provoque, chez les cobayes, la nécrose au point d'inoculation, tandis qu'une dose inférieure ne donne lieu qu'à une zone rouge.

De ces deux cobayes (III-IV) l'un est mort spontanément 21 jours après la dernière intradermoréaction. À l'autopsie, j'ai constaté une congestion intense des viscères et surtout des capsules surrénales qui présentaient des hyperémies et des hémorragies. Il faut donc admettre que la mort a été provoquée par une lente intoxication due aux réactions de Schick. Chez l'autre cobaye (IV), 21 jours après la dernière rèaction intradermique, j'inoculai 3 d. m. m. et cet animal mourut le troisième jour; il présentait le même tableau anatomo-pathologique que les deux premiers.

Au V.ième cobaye, je fis les mêmes six réactions de Schick qu'au quatrième: quatre mois après, je le soumis à une septième réaction. Cette dernière réaction fut egalement positive, bien que la manifestation en ait été plus atténuée. Il faut toutesfois remarquer que pour les réactions précédentes j'avais remarqué que les plus prononcées s'alternaient avec d'autres moins intenses; il n'est pas possible interpréter ce dernier résultat comme une véritable atténuation de la réaction. L'inoculation de toxine faite sept jours après fit mourir l'animal.

Au VI.ième cobaye, en dehors des sept intradermoréactions pratiquées à la même date que celles du V.ième animal, j'en fis une autre trois mois et demi après la septième. J'avais remarqué, sur ce cobaye, que la septième réaction s'était légèrement atténuée; ce fait se répéta pour la huitième, car il ne se forma aucune nécrose et la réaction se borna à une plaque très rouge du diamètre de 2 cm. ayant en dessous

un oedème à peine décèlable. J'inoculai de la toxine à cet animal aussi mais à une dose inférieure (deux d. m. m. seulement) à celle des autres pour me rendre compte si, lorsque la réaction s'atténue, le cobaye pouvait supporter une quantité de toxine seulement double de la d. m. m.: mais cet animal mourut comme les précédents.

Il est évident que ce ne fut que sur le dernier cobaye que l'on eut une atténuation réelle à la septième et à la huitième réaction, sans que l'animal se soit montré plus résistant vis à vis de la toxine diphtérique. Pour le V.ième cobaye, j'ai aussi observé une atténuation à la septième réaction, mais l'épreuve suivante ne l'ayant pas confirmée, sa valeur, comme je l'ai fait remarquer, est discutable.

En tous cas, même en admettant que la diphtérinoréaction se soit vraiment attènuée le résultat ne se modifie point. *Je n'ai jamais observé la disparition de la réaction.* Cependant les intervalles de temps voulus par certains auteurs ont été maintenus pour les quatre premières épreuves, et pour d'autres cobayes la réaction de Schick a été répétée à divers intervalles pendant un laps de temps de presque un an.

Il me semble qu'une autre considération doit etre faite: la dose dont je me suis servi, 1/50 de d. m. m. est telle que sur les cobayes elle peut donner lieu à une nècrose, tandis que sur l'homme elle produit des manifestations beaucoup plus reduits. Par conséquent, cette dose, a une signification différente, comme antigène, pour un animal du poids de quelques centaines de grammes ou pour un enfant et, à plus forte raison, pour un sujet agé. Cependant, bienque je me soit servi, au total, de 8/50 de d. m. m., *je n'ai jamais obtenu la disparition de la réaction*, et les cobayes, dont l'un est mort d'intoxication lente. ont tous été tués par de petites doses de toxine.

Huit autres cobayes ont servi de contrôle: un des animaux, qui n'avait subi aucun traitement, inoculé avec une dose minima mortelle de toxine, mourut régulièrement d'intoxication diphtérique. Les sept autres, aux quels on avait fait subir la vaccination avec l'anatoxine, supportèrent de 50 à 100 d. m. m. de la même toxine, comme je l'ai relaté dans une note précédente.

Voici le résumé de mes recherches.

Sur 67 individus, un seul sujet, pour le quel la réaction de Schick était depuis le commencement *faiblement* positive, a permis de remarquer qu'à la deuxième épreuve la réaction avait disparu. Pour quatre autres seulement, les derniéres épreuves ont montré *une légère atténuation.*

De même, sur 12 sujets présentant l'anatoxi-réaction positive, c'est à dire sur des individus « allergiques » selon l'opinion de Zoeller, deux seulement présentèrent une atténuation de la réaction de Schick.

Aussi pour tous ces cas, le phénomène n'est donc *pas du tout constant.*

De toutes façons on ne peut pas exclure que sur quatre sujets sains j'aie obtenu l'atténuation, et sur l'un d'eux l'inhibition de la R. S. dès la deuxième épreuve. Ces sujets portaient, probablement déjà une quantité d'antitoxine à peine inférieure à celle nécessaire pour l'inhibition de la réaction de Schick.

De même sur les cobayes, dont certains furent suivis pendant presqu'un an, *je n'ai jamais obtenu l'inhibition* de la réaction de Schick; un seulement manifesta une atténuation, en lui faisant subir huit fois la réaction et en lui inoculant ainsi, au total, 8/50 de d. m. m. de toxine.

Comme conclusion, il faut penser, en s'appuyant sur une conception théorique, que si l'on voulait obtenir l'inhibition de la réaction en se servant des intradermoréactions avec 1/50 de d. m. m., et arriver ainsi à'immuniser le sujet, cette méthode ne pourrait donner quelques résultats que sur certains individus non totalement dépourvus, « à priori » d'antitoxine, et après plusieurs épreuves dont le nombre, en général, devrait être bien supérieur à quatre.

Cette voie ne serait absolument pas pratique, porterait à bout la « patience » du « patient », et serait une perte de temps inutile pour le médecin.

RESUME. — L'auteur pratiquant quatre fois l'épreuve de Schick, à des intervalles de 10 à 12 jours, sur 67 sujets réceptifs d'âge différent, a pu observer que la réaction a été *inhibée sur un seul individu*, et *atténuée seulement pour quatre.*

De même, sur des sujets présentant la réaction de l'anatoxine positive (allergiques d'après la conception de Zoeller) il a quelques fois observé une atténuation de la réaction de Schick, mais jamais son *inhibition totale.*

Les mêmes résultats furent obtenus au cours de recherches sur cobayes aux quels on pratiqua de quatre à huit intradermoréactions avec 1/50 de d. m. m. (dose nécrosante pour ces animaux). La disparition de la réaction ne fut observéé pour aucun des cobayes, et ce ne fut que pour l'un d'eux que l'on eut une véritable atténuation de l'intensité de la réaction cutanée, à la septième et à la huitième épreuve. Tous les cobayes sont morts d'intoxication diphtérique.

L'auteur pense — comme conclusion — qu'en répétant plusieurs fois la réaction de Schick il n'est pas possible d'obtenir une immunité active, et que cette réaction, donne en général, des réactions cutanées ayant constamment la même intensité.

Clinique Pédiatrique de l'Université Royale de Parma.

BIBLIOGRAPHIE.

BACCICHETTI, « Contributo alla conoscenza dell'applicabilità della reazione di Schick in pratica pediatrica », *Actes du Xième Congrès Italien de Péd.*, 1922, page 119.

BAUER, « Beitrage zut akirven Immunisierung gegen Diphterie ». *Arch. f. Kindereilk*, Bd. 66, 1918, pag. 153.

CARONIA, *Actes du Xième Congrès Italien de Péd.*, 1922, pag. 153.

COOKE, Active immunisation of nurses against diphteria in a chieldrens hospital ». *Americac. Journ. of. Dis. of. child.*, vol. 23, 1922, N. VI.

FRONTALI e RASPI, « Ulteriori richerche intorno alla reazione di Schick con speciale riguardo all'immunità passiva contro la difterite », *Riv. di clin. Ped.*, 1925, N. 2.

MENSI e SEGAGNI « Significazione ed importanza della reazione di Schick nella immunizzazione attiva contro la difterite », *La Clinica Pediatrica*, 1925.

— — « Tossina ed anatossina difterica nell'immunizzazione attiva contro le difterite », *Clinica ed Igiene Infantile*, nov. 1926, Ière année, N. 1.

NASSO, « Ricerche sulla immunizzazione attiva contro la difterite con piccolissime quantità di tossina », *La Pediatria*, 1925, fasc. 21.

O'BRIEN EAGLETON OKELL BAXTER, « The Schick text and active immunisation », *Ref. in Ztrbl. f. d. ges. kinderthl*, vol. 13, 1933.

OPITZ, « Weiterer Beitrag zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Diphterie bei Menschen », *Jahrb. f. Kinderheilk*, vol. 96, 1921, page 19.

PINCHERLE, *Actes du Xième Congrès Italien de Péd.*, pag. 162.

PINTOZZI, « Vaccinazioni antidifteriche. Risultati e deduzioni sulla reazione di Schick in alcuni Istituti di Firenze », *Riv. di Clin. Ped.*, 1932, N. 106, pag. 1318.

— « Osservazioni sulla reazione con tossina inattivata in rapporto alla reazione di Schick nella ricerca dei ricettivi alla difterite », *Idibem*, pag. 1340.

PISANO, « Ricerche intorno al valore immunizzante della reazione di Schick », *Riv. di Clin. Ped.*, 1928, N. VII.

SORGE, « Vaccinazione antidifterica con l'anatossina di Ramon », *Riv. di Clin. Ped.*, 1927, N. XI.

SCHWARZ, « Ricerche sperimentali sulle modificazioni immunitarie indotte da ripetute prove di Schick », *La Pediatria*, 1929, Fasc. I.er.

TACCONE e MIRIANI, « La reazione di Schick: suo valore immunizzante ».

FINZI GUIDO – **Sur la thérapeutique spécifique de la tuberculose.**

Les premières tentatives de sérothérapie anti-tuberculeuse chez l'homme remontent à 1888.

RICHET et HÉRICOURT apportèrent, en 1889, par une série de publications, les premiers éléments, qui étaient loin d'être encourageants, de la sérothérapie anti-tuberculeuse.

Cependant, c'est à MARAGLIANO que l'on doit d'avoir donné aux études sur la sérothérapie de la tuberculose humaine une direction scientifique et pratique plus persuasive (Congrès de Bordeaux 1895).

A partir de cette époque un nombre considérable de sérums anti-tuberculeux obtenus sur différents animaux traités par les antigènes tuberculeux les plus différents, furent essayés dans les diverses formes tuberculeuses humaines et animales.

Il n'y a pas lieu de rappeler ici toutes les expériences faites sur cette question, car les traités spéciaux les rapportent avec beaucoup de détails.

Cependant, si nous devions considérer l'opportunité de nous arrêter

sur ce sujet, nous voudrions illustrer longuement le sérum antituberculeux de VALLÉE D'ALFORT (1). Celui-ci, en 1909, a clairement démontré la possibilité d'immuniser fortement le cheval contre la tuberculose jusqu'à lui faire supporter impunément des inoculations intraveineuses de doses élevées de bacilles humains virulents. Après deux ans de traitement, les chevaux fournissaient un sérum « complet » doué de qualités spécifiques considérables: propriétés précipitantes, agglutinantes et fixatrices très énergiques, action antitoxique très évidente vis-à-vis de l'intoxication tuberculinique du cobaye tuberculeux; qualités antiinfectives sûres que VALLÉE définit « limitées, mais réelles ». Nous ne voulons pas non plus énumérer toutes les recherches faites dans le but d'arriver à une hyperimmunisation des bovins, pour obtenir encore un sérum anti-tuberculeux doué d'un pouvoir curatif.

Aucun savant que ce sujet intéresse, n'ignore tout ce qui a été tenté pendant ces 45 dernières années.

Cependant le problème de la sérothérapie anti-tuberculeuse, au lieu d'avancer vers une solution pratique, semble s'être arrêté; à notre avis, l'emploi du sérum anti-tuberculeux a été négligé pour céder la place aux préparations spécifiques capables d'agir activement, mieux accueillies par les phtisiologues. Cet arrêt trouve, avant tout, son explication la plus simple dans les difficultés qui dérivent de l'emploi des sérums dans la pratique. En effet, les injections répétées de sérum anti-tuberculeux sont généralement entravées par les cas fréquents de maladie de sérum, par les accidents post-sérothérapiques qui, quelque fois, prennent une gravité particulière, et par la sensibilité exceptionnelle de certains sujets tuberculeux devant le pouvoir toxique plus ou moins manifeste des sérums hétérologues.

Cet arrêt a été si marqué que la sérothérapie anti-tuberculeuse, qui, sans doute, a eu des partisans convaincus, en aurait eu bien davantage si les médecins n'avaient pas été arrêtés avec perplexité par le nombre préoccupant des accidents anaphylactiques dûs à l'état de sensibilité qui augmente de plus en plus, à mesure qu'augmente le nombre des injections anti-tuberculeuses.

C'est pour cette raison, en effet, que beaucoup de cliniciens convaincus de l'efficacité de la sérothérapie spécifique, ont recommandé l'emploi des sérums anti-tuberculeux par voie rectale et gastrique.

Dès 1911 (2), en collaboration avec le professeur H. VALLÉE, à propos de l'emploi du sérum anti-tuberculeux Vallée, en médecine humaine, on écrivait: « Chez l'homme les réactions locales cutanées ou hypodermiques liées à l'état d'hypersensibilité sérique du sujet sont telles, qu'il faut parfois, dans la crainte d'accidents graves, renoncer à l'emploi de toute sérothérapie. Ces mécomptes ont conduit à l'usage, chez l'homme,

de la voie rectale pour l'administration des sérums thérapeutiques ». Dans une note ultérieure (3) après des recherches faites sur le chimpanzé, sur le cobaye, le lapin et le chien, on affirmait « la perméabilité très réelle de la muqueuse rectale pour les anticorps étudiés par nous ainsi que l'intérêt, et la parfaite légitimité de l'injection intra-rectale des sérums, toutes les fois qu'une voie plus favorable ne peut être utilisée ». Ajoutons enfin que les constatations cliniques établissent qu'au même titre que celle des espèces par nous mises en expérience, la muqueuse rectale de l'homme absorbe, elle aussi, les anticorps coagulants du sérum de cheval hyperimmunisé contre la tuberculose ».

Les constatations bien connues de Ehrlich, établissant que les souris, nées de mère normale et obligées ensuite de téter à la mamelle de souris immunisées contre l'abrine, la ricine, la tétanine etc., acquièrent une immunité solide vis-à-vis des substances indiquées plus haut, uniquement transmises par le lait;

étant donné qu'un sérum anti-diphtérique injecté par voie sous-cutanée à une femme qui nourrit, détermine la présence d'anti-toxines, non seulement dans le sérum de la femme, mais aussi dans son lait (à tel point que l'enfant alimenté au sein maternel acquiert une forme de résistance vis-á-vis de l'intoxication diphtérique, parce qu'il a des anti-toxines dans le sang, introduites avec le lait, et passées ensuite à travers l'intestin);

étant donné que la sérothérapie anti-diphtérique et anti-streptococique par voie bucale a eu les démonstrations les plus évidentes, éliminant l'inconvénient des réactions anaphylactiques;

F. Figari ayant établi dans deux notes parues en 1904 dans les « Annales de l'Institut Maragliano » (4) que l'administration de « l'anti-toxine Maragliano » par voie gastrique aux animaux d'expérience provoque l'absorption des moyens défensifs contre la tuberculose à travers le tube digestif, et que le passage des aglutinines et des antitoxines tuberculeuses dans le lait des différents animaux est un fait positif, de même que leur absorption par la voie gastro-entérique est positive;

étant donné que Figari, encouragé par ces résultats, a largement exploité cette constatation en thérapeutique, administrant par voie gastrique l'hémo-antitoxine « *Sofos* » du Prof. Maragliano;

étant donné que dans de nombreuses maladies le lait peut, comme le sang, contenir des aglutinines et des précipitines spécifiques;

étant donné que chez un sujet immunisé le sérum du sang, même en étant le principal, n'est pas le seul réservoir des anticorps, comme il n'est pas non plus l'unique véhicule des mêmes éléments défensifs;

étant donné enfin qu'un sérum peut passer à travers l'estomac, se soumettre au processus le plus complexe d'absorption sans perdre son activité spécifique (car la fragilité des anticorps n'est pas vaincue par l'action chimique réalisée par les sucs digestifs dans l'estomac et dans l'intestin), nous nous sommes proposé de faire les recherches suivantes:

Il est actuellement bien connu que les propriétés antigènes d'une préparation tuberculeuse déterminée, sont d'autant plus énergiques, et d'autant plus manifestes, que le produit est plus riche en bacilles tuberculeux, et plus encore si ceux-ci, lorsqu'ils sont avirulents se trouvent avec leur protoplasma bactérien intègre;

étant donné que grâce à leur nature particulière très voisine de leur structure normale complexe, ils se montrent capables de provoquer des modifications qualitatives et quantitatives qui justifient une abondante production d'anticorps anti-tuberculeux, nous avons commencé depuis 4 ans, et sur d'autres chevaux que ceux actuellement en traitement, des essais d'immunisation par un antigène bacillaire humain et bovin qui réponde aux conditions énoncées ci-dessus et convenablement émulsionné dans de l'exotuberculine (E. T. F.) (5).

Nous sommes ainsi arrivé à la préparation d'un sérum antituberculeux « complet » selon la conception de H. VALLÉE.

Nous avons commencé notre travail sur trois vaches suisses en pleine lactation, et sur deux chevaux immuns de tuberculose en faisant tous les 6 ou 7 jours des injections sous-cutanées de matériel antigène propres à provoquer des réactions locales considérables et persistantes, avec sautes thermiques évidentes (40,5) de la durée de 24 à 36 h. Nous avons ensuite pratiqué des injections intraveineuses du même antigène, d'abord tous les 7 jours, ensuite tous les 10 à 11 jours, provoquant ainsi chez nos animaux d'expérience des réactions thermiques (41°-42°) avec des manifestations considérables et même inquiétantes d'une durée de 12 à 24 h.

Chez les chevaux, cependant, quoiqu'injetés avec une double dose d'antigène, les réactions locales générales et thermiques étaient toujours moins graves, bien qu'évidentes, que chez les vaches.

Après 7 à 8 mois de traitement, nous avons obtenu de nos animaux d'expérience un sérum anti-tuberculeux complet, doué de propriétés particulières et riche en anticorps tuberculeux.

Ce sérum contient surtout une substance bien définie dans sa capacité anti-tuberculinique, apte à neutraliser in vivo et in vitro la tuberculine. Si nous mélangeons 2 ou 3 doses diagnostiques (4-6 c. c.) d'exotuberculine (E. T. F.) avec 14-16 c. c. de notre sérum anti-tuberculeux,

et que nous mettions ce mélange pendant deux heures a l'étuve et 22 h. à la glacière, ou bien à la température du laboratoire pendant 3 à 4 jours; si ensuite nous secouons bien ce mélange pour l'injecter à des bovins sûrement tuberculeux, nous n'observons chez eux aucune réaction qui soit comparable aux réactions caractéristiques générales et thermiques qu'on observe chez les sujets tuberculeux, et cela, parce que l'exotuberculine a perdu sa capacité diagnostique, ayant été modifiqué dans sa nature et neutraliseé ses effets par l'antituberculine.

L'antituberculine contenue dans le sérum de notre sujet d'expérience provoque une action lytique, dissolvant les protéines tuberculiniques, et, en second lieu, neutralise le principe actif qui est ainsi mis en liberté. Il en résulte une dissociation du complexe primitif susceptible de provoquer les réactions diagnostiques et, par suite, une neutralisation des principes actifs qui se sont libérés.

Entendons-nous! Cette réaction antituberculinique n'a pas été évaluée vis-à-vis de la possibilité d'empêcher au moins des réactions locales, mais, au contraire, elle a été prouvée par des expériences plus sévères, d'interprétation plus facile, parce que moins complexe dans leur nature pathogénétique.

En outre, l'évaluation de l'aptitude antituberculinique de notre sérum a été définie, toujours par des expériences sur des bovins tuberculeux, après avoir établi (chose importante aux fins d'une interprétation du mécanisme d'action de la tuberculine) que le sérum des bovins et chevaux sains peut neutraliser in vivo et in vitro, presque dans 100% des cas, une dose diagnostique d'« exotuberculine » (E. T. F.) employée par voie hypodermique. Pour cette recherche très importante, et pour avoir une interprétation sûre, nous avons écarté le cobaye tuberculeux, animal qui, en matière de tuberculose, offre des variantes très importantes, dépendant de facteurs de nature diverse et de diverses origines.

Le sérum antituberculeux obtenu sur nos animaux d'expérience n'est pas seulement antituberculinique, il est aussi riche en aglutinines spécifiques que l'on peut facilement démontrer jusqu'à des diluitions très fortes (1 : 10.000 et même davantage si nous avions poussé l'expérience), et fournit une réaction de précipitation considérable vis-à-vis de l'« exotuberculine » (E. T. F.), et abondante vis-à-vis des tuberculines du commerce. La réaction est particulièrement évidente si l'on mélange 15 à 20 volumes de sérum avec 1 volume d'« exotuberculine ».

Les précipitines contenues dans le sérum de nos animaux d'expérience sont spécifiques; en effet, des recherches de contrôle faites avec des diluitions de malléine nous ont toujours donné des réactions complètement négatives.

Anticorps contenus dans le lait des vaches hyperimmunisées. — Si, sans recourir aux doses optima pour la réaction de précipitation (1 volume sur 15-20 volumes), nous mélangeons 2-3 doses diagnostiques (4-6 c. c.), d'« exotubercolines » (E. T. F.) avec 14-16 cc. de notre lait antituberculeux, suivant la technique déjà indiquée à propos du sérum antituberculeux, et que nous laissions ces mélanges pendant 2 h. à 37°-38°, et 22 h. à la glacière, ou bien pendant trois quatre jours à la température du laboratoire, et qu'après nous injectons ce mélange bien secoué à des bovins atteints de tuberculose, nous observons que ces deux à trois doses de tuberculine diagnostique trés active, ont été modifiées et neutralisées dans leurs effets par l'antituberculine contenue dans notre lait antituberculeux.

Même dans ce cas, l'évaluation de la capacité antituberculinique de notre lait a été établie sur des bovins tuberculeux, après avoir constaté que du lait da vache non tuberculeuse, saine, peut neutraliser, presque constamment, in vivo et in vitro une dose diagnostique d'« exotuberculine » (E. T. F.) toujours injectée par voie sous cutanée. Non seulement le lait antituberculeux est antituberculinique, mais il est aussi riche en précipitines spécifiques, de sorte qu'il nous fournit, ainsi que nous l'avons déjà vu pour le sérum antituberculeux, une réaction de floculation très évidente vis-à-vis de l'« exotuberculine » (E. T. F.).

C'est par l'examen du sérum de lait que nous arrivons à la démonstration des anticorps tuberculeux dans le lait de notre vache; la démonstration du contenu en précipitines spécifiques, réussit avec la plus claire évidence.

Voici la technique que nous employons pour obtenir le sérum du lait. A 100 cc. de lait frais on ajoute 20 gouttes d'une solution d'hypophosphite de calcium à 5% et 4 cc. d'une solution de présure à 1%; on met le tout a l'étuve à 37° jusqu'à coagulation de la caséine et séparation du sérum; puis on filtre ce sérum sur papier mouillé. Le sérum du lait ainsi obtenu est encore centrifugé pendant 30 minutes et ensuite de nouveau filtré. Si l'on veut éviter la centrifugation, le sérum du lait doit être filtré directement sur du coton hydrophile mouillé, fortement comprimé au fond d'un entonnoir. La réaction de floculation vis-à-vis des tuberculine est particulièrement évidente dans les éprouvettes si l'on mélange 15-20 volumes de sérum de lait avec 1 volume d'« exotuberculine » (E. T. F.). Il est superflu d'ajouter que des contrôles faits avec du sérum de lait obtenu par des vaches saines ne nous ont pas donné de réactions de précipitation.

Dans le sérum et par conséquent, dans le lait de notre vache hyperimmunisée, les aglutinines, les précipitines et les antituberculines diminuent rapidement si nous ne faisons pas de fréquentes réinjections d'an-

tigène. Au contraire, nous n'observons pas cela pour le sérum de nos chevaux, à moins qu'on ne leur fasse des saignées fréquentes et abondantes. Cette évaluation est très facile, nous dirons même élémentaire, vis-à-vis d'un « précipitogène », « substance précipitable » qui a une activité bien établie comme, dans ce cas, vis-à-vis des « exotuberculines » (E. T. F.).

Nous attribuons ce fait à la traite qui, forcément, doit être faite deux fois par jour, et à la production journalière de 15-20 litre de lait.

Le sérum antituberculeux obtenu sur nos chevaux immunisée, comme le sérum et le lait obtenus de nos vaches d'expérience, est donc fortement antituberculinique; cette propriété n'a pas été établie par des expériences faites sur des cobayes tuberculeux, mais sur des bovins certainement tuberculeux; notre sérum est riche en aglutinines spécifiques (1:10000 et davantage) et, comme le sérum de lait antituberculeux, nous fournit une précipitation très abondante vis-vis-à des « exotuberculines » abondante vis-à-vis des tuberculines du commerce. Les précipitines sont spécifiques, car elles agissent seulement vis-à-vis des différentes tuberculines. Ces aglutinines et ces précipitines ne peuvent être considérées par nous comme de simples « témoins du passage » de notre antigène tuberculeux dans l'organisme de nos animaux d'expérience, mais comme des véritables substances révélatrices d'une réaction, d'un processus intime qui justifie l'action entre l'antigène et l'anticorps correspondants. De même, l'antituberculine est considérée par nous comme la conséquence d'un état d'immunité antitoxique spécifique vis-à-vis des poisons sécrétés par le micobacterium du tubercule.

Bien que l'on ne puisse penser à l'existence d'un étroit parallélisme entre la quantité d'antituberculines, d'aglutinines spécifiques, d'anticorps précipitants, et le pouvoir antiinfectif, ce pouvoir ne peut, toutefois, être mis en doute, même si l'on ne peut pas démontrer (aussi bien pour notre sérum que pour tous les sérums antituberculex), un pouvoir bactériolytique et bactéricide pour le bacille tuberculeux.

Pourquoi donc, pour la tuberculose seulement, les anticorps contenus dans le sérum d'un animal systématiquement injecté avec un antigène tuberculeux déterminé et préparé dans un organisme systématiquement stimulé par un antigène spécifique, ne devraient-ils pas être considérés comme des éléments de défense spécifique vis-à-vis de l'infection tuberculeuse ?

Si nous voulons diminuer certaines réactions biologiques, qui, par d'autres infections ou toxinfections, sont considérées comme des indices indiscutables de l'existence d'anticorps spécifiques, pourquoi ne devons-nous pas considérer les observations que nous avons faites sur l'existence certaine d'une antituberculine ?

Pourquoi, sur la base de cette expérience, devons-nous nier au

sérum et au lait antituberculeux des anticorps capables, au moins, de neutraliser les produits toxiques qui dérivent du bacille?

Pourquoi, pour la tuberculose seulement, des antigènes parfaits ne devraient ils pas être capables de provoquer dans des organismes réceptifs des modifications qualitatives et quantitatives, et, au contraire, se comporteraient-ils comme des éléments inertes, indifférents, étrangers, inoffensifs?

Sur quelles bases, sur quels éléments pourraient alors se fonder les opinions d'une immunité active tuberculeuse, de prémunition, de résistance, si l'on n'admet pas une activité des moyens de défense organique avec modifications humorales, hystogènes, cellulaires, dans le sens indiqué plus haut?

De quoi l'aptitude à éliminer les bacilles de « réinoculation » ou de « surinfection » (6) devrait-elle alors provenir?

Considérations et conclusions. — Même en admettant que la valeur thérapeutique des sérums antituberculeux n'ait pas été, contrairement à d'autres sérums anti-infectifs, définie scientifiquement et pratiquement, nous trouvons illogique d'affirmer qu'il n'existe aucun sérum antituberculeux pouvant être considéré comme vraiment efficace, ou, tout au moins, utile pour limiter, sinon vaincre une infection tuberculeuse.

Nous ne croyons pas que certains sérums antituberculeux puissent agir thérapeutiquement, uniquement parce qu'ils contiennent, plus ou moins dilués, des antigènes non modifiés (tuberculines, produits bacillaires de différente nature)capables de répondre, plus ou moins convenablement, aux exigences d'une thérapeutique spécifique par la production d'anticorps tuberculeux qui, par une absurde conception, n'auraient pû provoquer ces mêmes antigènes chez l'animal sero-producteur.

Le sérum antituberculeux obtenu sur nos vaches et sur nos chevaux, est fortement anti-tuberculinique, riche en aglutinines et précipitines spécifiques, qui sont la conséquence d'un processus immunitaire anti-toxique et anti-bactérien.

Le lait ainsi obtenu par nos vaches hyperimmunisées est aussi riche en précipitines spécifiqueset en substances anti-tuberculiniques capables de modifier et de neutraliser in vivo et in vitro la tuberculine diagnostique fortement active.

Etant donné que la sérothérapie anti-tuberculeuse spécifique, loin de progresser vers une solution pratique, s'est arrêtée au point d'être presque abandonnée, par suite des difficultés qui dans la pratique, proviennent de l'utilisation des sérums anti-tuberculeux;

étant donné que les anticorps tuberculeux n'existent pas seulement dans le sérum, mais aussi dans le lait des animaux hyperimmunisés;

étant donné enfin que les anticorps spécifiques pouvent supporter les processus les plus complexes d'absorption sans perdre leur activité, nous nous demandons: *pourouoi le lait antituberculeux ne peut remplacer l'utilisation de sérum anti-tuberculeux par voie bucale ou rectale.*

Le lait antituberculeux comme aliment approprié d'absorption rapide même par les adultes, et d'assimilation facile devrait, selon nous, trouver une prescription logique chez les malades de tuberculose.

Notre lait et notre sérum anti-tuberculeux seront-ils plus particulièrement indiqués dans les formes initiales, ou dans celles à évolution lente, chronique, apyrétique, plutôt que dans les formes à marche subaigüe, aigüe, fiévreuse, avec phénomènes d'intoxication?

Au contraire, ce lait et ce sérum seront ils indiqués dans les cas où la thérapeutique ordinaire se trouve impuissante, ou lorsqu'il s'agit de neutraliser les principes toxiques circulants, et où l'élément intoxication prévaut sur l'élément infection?

Le lait cru anti-tuberculeuse pur ou mélangé avec le sérum antituberculeux, sera-t-il plus indiqué dans la tuberculose pulmonaire infantile ou dans les affections ganglionnaires de nature spécifique des enfants plutòt que dans les processus primaires ou secondaires de l'intestin?

Nous ne pouvons pas le dire.

Le lait anti-tuberculeux pur on mélangé avec le sérum anti-tuberculeux, pourra-t-il trouver une application plus logique sur des sujets jeunes que sur des adultes?

Nous ne pouvons pas non plus le dire.

Nous pensons que les résultats positifs obtenus sur les cobayes ne prouvent rien; la sensibilité de ces animaux devant l'infection tuberculeuse offre des variations trop évidentes, et liées à des facteurs trop différents.

Seuls les cliniciens seront en mesure de dire si la sérothérapie et la lactothérapie spécifiques anti-tuberculeuses, telle que nous l'avons conçue, pourront servir à des applications utiles.

Nous mettons volontiers à la disposition des cliniciens et des chercheurs le lait et le sérum que nous obtenons sur nos sujets hyperimmunisés pour des essais éventuels de contrôle et de thérapeutique spécifique.

Faculté de Medecine Vétérinaire de l'Université de Milan.

BIBLIOGRAPHIE

(1) H. Vallee, « Recherches sur l'immunisation antituberculeuse », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1909 (en deux parties); « Sur les propriétés du sérum du cheval hyperimmunisé contre la tuberculose à l'aide de bacilles humains virulents », *C. R. Soc. de Biologie* », séance du 11 décembre 1909, t. C, XVII, p. 700.

(2) H. VALLÉE e G. FINZI, « Sur les modes d'utilisation des sérums thérapeutiques », *Bulletin de la Société centrale de médecine vétérinaire*, 30 septembre, 1911.
(3) H. VALLÉE et G. FINZI, « De l'absorption des anticorps par la muqueuse rectale », *C. R. Soc. de Biologie*. Séance du 22 juillet 1911, t. C, XXI, p. 171.
(4) F. FIGARI, « Trattamento della tubercolosi per via gastrica », *VII congrès International contre la tuberculose*, 14-20 avril 1912, Rome.
(5) G. FINZI, « L'anaesotubercolina nella diagnosi della tuberculosi in patologia comparata ». Rend. della R. Accademia dei Lincei, luglio 1929, *Profilassi*, 1929, fasc. V; « Tubercoline e anaesotubercoline ». Rend. de la R. Accademia dei Lincei, dicembre 1930, *Profilassi* 1930, fasc. VI; « Sostanze anatossigene e caratteri speciali delle anacsotubercoline ». Rend. della R. Accademia dei Lincei, febbraio 1931, *Profilassi*, 1931, fasc. 1; « Anatubercolina, anaesotubercolina e esotubercolina Finzi (E. T. F.) », *Profilassi*, vol. V, fasc. III, maggio-giugno, 1932.
(6) G. FINZI, « Réinoculation de la tuberculose au boeuf », *Bulletin de la Société centrale de Médecine vétérinaire*. Séance du 16 février 1911.

CRISPOLTI E. – **Action du colostrum humain dans la tuberculose expérimentale.** (Première Note).

Le produit de la sécrétion de la glande mammaire dans les jours qui suivent l'accouchement, a été bien peu étudié au point de vue des ceux propriétés immunitaire qu'il doit, sans doute, posséder; toutefois il ne manque pas de recherches tendant à démontrer la présence, dans le colostrum, d'agglutinines, de bactériolysines, d'antitoxines pour certaines souches microbiennes, telles, par ex. le B. typhique [STAUBLI (1), ADDESSI et DE MARIA (2)], le B. Coli [BUB (3), SMITH (4), LITTLE (5)], le B. de la diphtérie [SCHMID et PFLANZ (6)], et dans des quantités qui souvent surpassent même celles qu'on retrouve dans le sang.

ROEMER (7), EHRLICH (8), LEWIS (9), KUTTNER (10), WELLS (11), OSBORNE (12), FAMULENER (13) auraient constaté que les corps immunisants sont liés ,dans le colostrum, à la fraction globulinique que ce liquide possède en quantité notable, et, en partie, aussi à la glande mammaire elle même, tandis que BAUER (14), KOPF (15), LANGER (16), TUNNIKLIFF (17), LOLLMEYER (18), ROMER (7), ont remarqué que les opsonines, les antigènes, les anticorps et même le complément se trouvent dans le colostrum en quantité bien plus grande que dans le sérum du sang.

Au moment de sa naissance, le nouveau-né ne possède pas d'agglutinines, s'il ne le prend du colostrum il en est privé [LITTLE (19), RALPH (20), ORCUTT (21)]. Le colostrum serait particulièrement riche en antitoxines qui sont plus abondantes dans le colostrum provenant des organismes qui ont été déjà touchès par une toxine déterminée: cela pourrait expliquer le fait que le nouveau-né, pendant l'allaitement au sein maternel, se montre réfractaire aux maladies qui ont la faculté de conférer l'immunité — par ex. la diphtérie et la rougéole — la mère étant déjà immunisée après en avoir été précédemment atteinte [FAMULENER (13)].

Il est important de remarquer que ABRAHAM (22) en injectant en même temps des animaux de laboratoire avec des doses mortelles d'endotoxine préparée avec le *B. Coli* et du colostrum, a pu éviter que les animaux mêmes succombent. HAINISS (23) a obtenu les mêmes résultats, en neutralisant la toxine de Dick par le colostrum de femmes chez lesquelles la réaction envers cette toxine avait été négative.

Comme suite à ces considérations et du fait qu'il n'existe pas (à notre connaissance du moins) de recherches sur la question, nous nous sommes proposés étudier l'influence que le colostrum humain pouvait éventuellement exercer sur l'évolution de la tuberculose expérimentale.

Au cours de cette première série de recherches nous avons utilisé du colostrum qui provenait seulement de femmes porteuses de lésions tuberculeuses et dont la cuti-réaction de v. Pirquet était positive. Le debut de notre travail remonte au mois de Mars, 1931.

Nous avons prélevé le colostrum toujours dans les meilleures conditions d'asepsie. Tout d'abord on lavait soigneusement le sein avec de l'eau chaude savonneuse, ensuite en le désinfectait avec de l'alcool à 80°, ayant soin d'éliminer la première partie du liquide qui jaillisait, tandis que le colostrum nécessaire aux expériences était recueilli dans des tubes stériles au moyen d'un tire-lait, naturellement stérilisé à l'étuve, à 120°.

A ce propos nous rappelons ici que CASTELLI (18) a fait des recherches sur le contenu microbien qualitatif et quantitatif du colostrum de la femme normale, prélevé dans les mêmes conditions. De ces recherches, effectuées sur différents milieux de culture, il ressort que le liquide en question est très pauvre en germes: ces derniers sont constitués, pour la plupart par les microcoques banaux de l'air et de la peau et par des forme eumycétiques rares, parmi lesquelles CASTELLI a rencontré un blastomycète rosé, dont il a donné la description. Les cultures pures, isolées du colostrum, et inoculées aux animaux de laboratoire, par la voie soit intramusculaire, soit intra-péritonéale se sont montrées tout à fait inoffensives.

Pour nos expériences nous avons eu recours à des cobayes de deux séxes adultes, constamment entretenues dans les meilleures conditions de nourriture et de milieu; nous les avons divisées en groupes ainsi qu'il suit.

Ier GROUPE.

Inoculations par la voie sous-cutanée (30 Mars, 1931-, *Type humain*).

Deux cobayes injectés avec des suspensions de *Mycob. Tuberculosis* en solution physiologique, préparées en partant d'une culture virulente

recue de l'Institut Sérothérapique de Milan (milieu sur pomme de terre glycérinée).

Dix cobayes injectés avec une quantité égale de suspension de germes et, en même temps, avec des doses de colostrum de femme tuberculeuse, variables de un à quatre centimètres cubes.

Les deux témoins ont succombé respectivement le 10 et le 4 Juin 1931, c'est-à-dire deux mois et quelques jours après l'inoculation. L'autopsie a mis en évidence, dans les deux cas, une granulie tuberculeuse diffuse.

Tous les cobayes injectés avec des bactéries et du colostrum ont montré pendant les premiers trois mois suivant l'inoculation, une diminution remarquable de leur poids, diminution qui variait de 20 à 50 grammes, ainsi qu'une hypertrophie considérable des ganglions lymphatiques, surtout au riveau des ganglions inguinaux; cette hypertrophie a disparu dans un délai qui dépassait les deux mois.

Trois cobayes et précisément: deux injectés avec des bactéries plus un cmc. de colostrum, et un traité avec des bactéries plus 2 cmc. de colostrum, ont succombé le 15 février 1932 le premier, le 16 août 1931 le deuxième et le 22 septembre 1931 le troisième, tout en ayant repris leur poids initial pendant la période de temps qui a précédé la mort. Il faut remarquer que le deuxième de ces animaux a accouché deux mois après l'injection de deux petits cobayes en conditions excellentes; après deux ans, ces derniers sont toujours vivants.

L'autopsie des cobayes morts a montré nombreux ganglions lymphatiques hypertrophiés dans l'abdomen et dans l'aine; pourtant, l'examen histologique n'a pas mis en évidence la présence de formes acido-resistantes, mais seulement une prolifération conjonctivale riche. C'est seulement sur le cobaye qui avait succombé le 16-8-1931 qu'on a constaté aussi la présence de ganglions avec dégénérescence caséeuse, dans le mésentère.

Les autres *sept cobayes*, après avoir perdu leur poids initial — ainsi que nous l'avons dit ci-dessus — ont rapidement repris leur bonne condition antèrieure; après plus d'un an ils présentaient une augmentation de poids qui variait de 45 à 65 grammes et ils se trouvaient tous, indistinctement, en des conditions générales excellentes.

Au mois de juillet 1932, nous les avons sacrifiés et les animaux sont actuellement gardés dans le formol.

L'examen macroscopique de leurs viscères n'a mis en évidence rien de pathologique. On a constaté, dans un seul cas, la présence de ganglions hypetrophiés, qui, à l'examen histologique fait sur ce même sujet, ont montré seulement un tissu conjonctif abondant.

IIième GROUPE.

Injections par la voie sous-cutanée (15 Avril, 1932, *Type humain*). Dans ce cas les B. tyberculeux provenaient de cultures isolées de crachats et rendues virulentes par repiquage par cobaye. De ces cultures, on a préparé des suspensions de bactéries dans une quantité égale de solution physiologique et on les a laissées à l'étuve, à 37°, pendant 24 heures. On a préparé, en même temps, des suspensions en milieu colostrum de femme tuberculeuse, dans les mêmes proportions et dans des conditions expérimentales identiques.

Deux cobayes injectés avec des suspensions de B. de Koch dans la solution physiologique.

Dix cobayes injectés chacun avec des suspensions bactériennes dans le colostrum.

Les *deux témoins* diminuent graduellement de poids, après senviron 25 jours. On voit apparaitre une adénite diffuse, persistante, (quoique d'un degré moindre), jusqu'à la mort des animaux, qui arrive respectivement le 14 et le 29 juillet 1932, c'est-à-dire au bout de plus de trois mois après inoculation.

A cette époque, le poids des cobayes avait diminué de 60 a 80 grammes par rapport au poids initial. L'examen à l'autopsie a montré une caséification de quelques ganglions de l'abdomen, et des lésions destructives du poumon, ainsi que des altérations caractéristiques de autres viscères.

Les *dix cobages* injectés avec des suspensions bactériennes au colostrum ont diminué eux-aussi; tous les sujets ont montré une tuméfaction prononcée de ganglions lymphatiques et on a pu observer costamment la formation d'abcès locaux, avec un pus dense, jaunâtre, dont l'examen microscopique a toujours révelé la présence de formes acido-résistantes très abondantes. Cette formation d'abcès a persisté pendant une période qui obscillait de trois à cinq mois, et eusuite eut un il y eut un résorption spontanée.

Deux cobayes appartenant à ce groupe ont succombé, l'un le 6 novembre 1932, l'autre le 26 octobre 1932. Leur poids initial n'avait diminué que de quelques grammes et l'autopsie n'a pu mettre en évidence que de nombreux ganglions abdominaux et péribronchiques calcifiés.

Les autres *huit cobayes*, étaient tous considérablement augmentés de poids et en conditions générales absolument excellentes, plusieurs mois après l'inoculation. Ils ont été sacrifiés au mois de Décembre 1932 et gardés dans le formol.

L'examen macroscopique des viscères n'a décelé rien de pathologique.

IIIième GROUPE.

Injections sous-cutanées de seul colostrum de femme tuberculeuse. 20 Octobre 1932.

Cinq cobayes ont été injectés chacun avec deux cmc. de colostrum de femme tuberculeuse (laryngite ulcéro-caséeuse; forme pulmonaire évoluante; *obitus* en 20ème journée après l'accouchement; foetus vivant).

Au bout d'un mois, on a pu répéter les injections de colostrum; chaque cobaye en a recu 2 cmc.; on a utilisé du colostrum provenant aussi d'une femme ayant des lésions spécifiques.

On n'a remarqué aucune diminution dans le poids des animaux traités de la sorte, mais seulement une tuméfaction considérable des ganglions lymphatiques inguinaux; Cette tuméfaction a persisté chez tous les sujets pendant plus d'un mois. La biopsie de ces ganglions qu'on avait extirpés, en partie, de deux de ces cobayes, n'a mis en évidence que des phénomènes inflammatoins banaux.

L'ophtalmo-réaction à la tuberculine, pratiquée à des intervalles de temps successifs, toujours chez les mêmes sujets, a été constamment négative, soit avec la dilution à 1%, soit avec celle à 5%.

Actuellement, nous sommes en train d'achever d'autres expér iences de ce genre, en utilisant toujours le colostrum de femme tuberculeuse: d'autres aussi vont être faites, par inoculations par la voie intrapéritonéale, avec des souches de tuberculose bovine, en complétant ainsi les recherches commencées jadis *in vitro*, et en inoculant aussi du colostrum de femme normale.

D'après cette première série d'observations, il semblerait assez probable que le colostrum de femme puisse exercer une action défavorable sur le Mycobacterium de la tuberculose, du moins au point de vue expérimental et dans les conditions d'expériences que nous avons suivi.

D'autres expériences biologiques, *in vitro*, que nous sommes maintenant en train de faire, pourraient confirmer cette supposition, car il faut avoir aussi présent que le colostrum possède des propriétés physico-chimiques, qui logiquement, pourraient agir par elles mêmes-et en des conditions déterminées — sur l'intégrité du B. de Koch. Il faut aussi prendre en considération la quantité remarquable de ferments lypolitiques [GILLET (24)] et de cholestérine qui est contenue dans le colostrum même et qui a été mis en évidence par BECK (25), PALFY (26), DORLENCOURT (27) et WACKER (28).

Institut R. de la clinique obstétrico-gynécologique
de l'Université R. de Pérouse.

Parvenu en Redaction le 15 Juin 1933.

BIBLIOGRAPHIE.

(1) Staubli, *Zentrabl. f. Bakteriol.*, 1903, N. 33.
(2) Addessi e De-Maria, *Rivista Italiana di Ginbecol.*, 1932, F. 5.
(3) Bub, *Zentrabl. f. Bakteriol.*, 1911.
(4) Smith, *Journ. of. Experim. Medic.*, 1922.
(5) Little, *Journ. of. Experim. Medic.*, 1922.
(6) Schmid e Pflanz, *Wiener Kli. Woch.*, 1896, Bd. 42.
(7) Römer, *Berlin Kklin. Wschr*, 1911; *Fahrbuch f. Kindh.*, 1930.
(8) Ehrlich, *Zeitschrift. f. Hygiene u. Infekt.*, 1892.
(9) Lewis, *The Journ. of. the Americ. Medic. Associat.*, Chicago, 1922.
(10) Kuttner, *Berichte f. Gynakol. und Obstetr*, Bd. 2.
(11) Wells, *The Journ. of. the Americ. Medic. Associat.*, Chicago, 1922.
(12) Osborne, citato in Czerny. *Prager Medizinische Woch.*
(13) Famulener, *Journ. of. Infect. Diseases* 1912.
(14) Bauer, *Verhanl. d. Gesellsschaft. f. Kindh.*, Salzburg, 1909; *Deutsche Mediz. Wochr.*, 1909.
(15) Kopf, *Id.*, cit.
(16) Langer, *Versammlung Naturforscher*, Dresda, 1907.
(17) Tunnikliff, *Journ. of. Infect. Disease*, 1912.
(18) Kollmeyer, *Zeit. f. Biol.*, 1910.
(19-20-21) Little, Ralph, Orcutt, *Journ. of. expeirment. Medic.*, 1922-1924.
(22) Abraham, *Jahrbuch. f. Kindh.*, 1929, N. 125.
(23) Hainiss, *Deutsch. Mediz. Woch.*, 1926, N. 37.
(24) Castelli T., *Giornale di Biologia applicata alla Industria Chimica ed alimentare*, Anno II, N. 4.
(25) Gillet, *Journ. de Physiol. et de Pathol. Gener.*, 1902.
(26) Beck, cit. da Halter in *Il Lattante*, Gennaio 1931.
(27) Palfy, *Compte rend. des séances de la Soc. de Biol.*, 1925.
(28) Dorlencourt, *id.*, *id.*
(29) Wacker, *Berlin Klin. Woch.*, 1921.

Dirett. respons.: Dr. Prof. A. Zironi — Ind. Graf. Ital. Stucchi - Milano

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA

SEZIONE ITALIANA

segue ELENCO DEGLI ADERENTI

298. — Arn. dott. Ferruccio, Via S. Eufemia 4, *Modena*.
299. — Insinna prof. Agostino, Laboratorio Micrografico Provinciale, *Bari*.
300. — Costantini dott. Aldo, Istituto di Patologia Generale, *Padova*.
301. — Giovannozzi dott. Mario, Viale XX Settembre 28, *Perugia*.
302. — Frongia dott. Emilio, Laboratorio Micrografico Prov., *Frosinone*.

AVVISO AI SOCI

Si avvertono i soci di inviare al più presto la quota sociale per il 1933 della Sezione Italiana della Società Internazionale di Microbiologia in Lit. 10,— al cassiere Prof. Domenico Carbone, via Darwin, 20, Milano.

AMOIA R. – **Observations sur l'agglutination par les " brucelles ".**

I. – « *Phénomène paradoxal* » *et* « *zone muette* » *de* De Blasi.

Il est connu que non seulement les vieux sérums agglutinants ou bien ceux traités par certaines substances chimiques, mais aussi les sérums tout frais de malades, présentent ce qu'on appelle le « phénomène paradoxal ».

De Blasi fut le premier à le mettre en évidence dans le sérum des typhiques, et l'expérience démontra par la suite qu'il est moins rare qu'on ne le pensait, surtout dans le sérum des malades de fièvre ondulante.

Nous avons souvent observé ce phénomène au cours de nos séro-diagnostics quotidiens de la fièvre ondulante, soit dans les agglutinations croisées, soit dans celles pratiquées exclusivement avec « *Br. melitensis* » ou « *Br. abortus* ». De même, moins souvent mais d'une façon tout aussi évidente, nous avons observé l'autre phénomène de la « zône muette » que De Blasi signala en 1923.

Nous avons aussi remarqué qu'un sérum *antimelitensis* donnait lieu aux deux phénomènes en même temps. La « zone muette » fut observée non seulement avec le sérum de malades, mais aussi avec le sérum d'animaux (lapins) vaccinés avec les « brucelles ».

D'après Joos, De Blasi, Mueller et d'autres auteurs, le « phénomène paradoxal » dans les sérums frais est fonction de la présence, dans

ces sérums, de plusieurs agglutinines partielles douées d'une affinité plus ou moins prononcée pour les récepteurs bactériens; mais, au contraire, le phénomène de De Blasi n'est pas encore expliqué.

En nous basant sur nos observations, nous pouvons éliminer l'hypothèse que des phénomènes banaux tels que le laquage, l'agitation du sérum, etc., puissent en être la cause, et comme De Blasi, nous pensons que les différents rapports de concentration qui se vérifient entre les agglutinines dont la dilution augmente, et les corps bactériens dont la masse est constante, produisent dans la zone intermédiaire d'inhibition partielle, des conditions telles que les corps bactériens fixent une quantité minime d'agglutinines, ce qui produit une agglutination beaucoup plus faible que dans toutes les autres dilutions du sérum.

Un fait cependant est défini: au point de vue pratique, malgré les interférences dues au phénomène paradoxal et à l'inhibition intercalée, ce sera toujours la dilution extrème du sérum dans laquelle l'agglutination a lieu, qui donnera le titre et fournira, par conséquent, la valeur spécifique de l'épreuve séro-diagnostique.

II. – *Agglutinines amnésiques.*

Deux gros lapins furent immunisés par voie intraveineuse, respectivement avec la *Br. melitensis* et la *Br. abortus* (1 cc. chaque fois d'une suspension moyenne en sol. physiologique d'un enduit cultural, les germes étant tués par chauffage).

Après 7 inoculations, faites à 5 jours d'intervalle l'une de l'autre, on détermina le titre d'agglutination du sérum. On obtint les valeurs suivantes: 1: 1200 pour la *Br. abortus*, et 1: 1600 pour la *Br. melitensis.*

Ayant cessé les vaccinations par les Br., on attendit que les agglutinines diminuent jusqu'à disparition: cette période d'attente fut de 60 jours. Lorsque la détermination des agglutinines des Br. fut négative, les deux lapins furent soumis, par la même technique, à l'immunisation anti-typhique.

On constata que trois inoculations d'antigène typhique ont suffi pour réveiller les agglutinines anti-brucella, à un titre plutôt bas, 1: 100, tandis que le même sérum agglutinait le bacille typhique au 1: 200. Ceci se vérifiait 17 jours seulement après la dernière inoculation d'antigène typhique.

Cette constatation nous démontre expérimentalement que les agglutinines anti-brucella ne se conservent pas longtemps dans l'organisme; mais que, d'autre part, quelques inoculations d'un antigène différent suffisent pour réveiller dans les cellules le souvenir de l'immunisation précédente.

III. – *Agglutinines anti-brucella dans la bile?*

La présence des agglutinines, au moins dans la bile, est encore discutée. KOHLER, cependant, indépendemment de la présence des agglutinines dans la bile, affirme que si celle-ci possède un pouvoir d'agglutination, ce pouvoir est dû au taurocholate de soude: il s'agirait donc d'une agglutination aspécifique.

L'hypothèse de PERRY se rapproche de celle de KOHLER: PERRY affirme que l'action agglutinante naturelle de la bile du lapin ne peut pas être renforcée par une inoculation d'antigène dans les veines. CENTANNI, au contraire, a observé que la bile d'animaux immunisés vis à vis du b. typhique est agglutinante: la bile devrait donc contenir des agglutinines spécifiques. Mais VENEMA est d'avis contraire.

STAÜBLI a déterminé le pouvoir d'agglutination de la bile et a obtenu un titre très bas, 1: 5, tandis que le sérum correspondant de l'animal (lapin) agglutinait a 1: 12.000. Dans un cas, le titre d'agglutination de la bile arriva à 1: 50, mais l'animal était mort depuis 6 heures. Il y a donc doute: « post mortem », des traces, même insignifiantes, de sang pouvaient être passées dans la bile, ce qui suffirait à lui donner des propriétés agglutinantes, étant donné que le sérum avait cette propriété à un taux élevé.

Notre but a été d'apporter une contribution expérimentale à cette question.

Un lapin fut immunisé plusieurs fois avec une souche de *Br. abortus* tuée par la chaleur. Au 32ème jour, le sérum avait un titre agglutinant de 1: 1200. Le jour suivant, on prélèva la bile « in vivo » par une intervention opératoire.

La bile ne possédait aucun pouvoir d'agglutination vis à vis de l'antigène vaccinant.

Un autre lapin fut immunisé de la même façon, avec une souche de *Br. melitensis.* Au 32ème jour, le sérum avait un titre d'agglutination de 1: 800. On continua alors l'immunisation plus longtemps que dans le cas précédent, dans le but d'augmenter le titre agglutinant du sérum. Mais l'animal mourut au 58ème jour. Ayant alors determiné, 6 heures après la mort, le pouvoir d'agglutination du sérum, on trouva la valeur de 1: 1400. En même temps, on détermina le pouvoir d'agglutination de la bile et on obtint une agglutination très nette à 1: 80, qui peut être porté à 1: 100 comme hypoagglutination.

Nous trouvons-nous dans les mêmes conditions de STAÜBLI, que nous avons décrites plus haut?

On peut en douter, car dans le cas de STAÜBLI, comme le sérum avait un titre d'agglutination très prononcé (à 1: 12.000), on pouvait

supposer qu'une trace minime de sang passée dans la vésicule biliaire pouvait donner à la bile le titre d'agglutination, assez modeste, du 1: 50. Mais dans notre cas, avec un sérum 8 fois moins actif et, d'autre part avec une bile qui était deux fois plus active de celle de STAÜBLI, nous pensons pouvoir admettre, d'accord avec CENTANNI, qu'en certains cas des agglutinines spécifiques peuvent se présenter dans la bile.

Ce fait est indépendant des observations, très intéressantes de DOMINGO, d'après lesquelles la bile peut rendre agglutinantes des souches qui avaient perdu cette propriété, et de FORMICOLA qui remarqua que la bile augmente le pouvoir d'agglutination du sérum.

Institut d'Hygiène et de Bactériologie de l'Université Royale de Bari.

BIBLIOGRAPHIE.

DE BLASI, *Annali d'Igiene*, 1923.
PERRY, *Journal of inf. Dis.*, XLI, 1927.
DOMINGO, *C. R. S. B.*, XC, 1924.
FORMICOLA, *Morgagni*, 1927.

Pour les autres auteurs mentionnés dans le texte voyez la Monographie de KRAUS, KOVACS et PALTAUF, *Handb. der path. Mikrorg.*, de Kolle et Wassermann, 3ème éd., vol. II, 1929.

CRISPOLTI E. – **Action du colostrum de femme dans la tuberculose expérimentale. II.ème Note.**

Dans une communication précédente, nous avons décrit les résultats obtenus en inoculant à des animaux de laboratoire des bacilles tuberculeux traités de différentes façons avec du colostrum de femmes tuberculeuses: nous allons maintenant rapporter les expériences que nous avons faites pour étudier les modifications que le colostrum — provenant naturellement de femmes ayant des lésions tuberculeuses actives — pouvait éventuellement produire sur le développement « in vitro » de la mycobactérie de la tuberculose humaine.

Nous nous sommes servis, pour ces recherches, de cultures de b. de la tuberculose provenant de l'Institut Sérothérapique de Milan, et de cultures très virulentes fournies par l'Institut Royal de Clinique Médicale, isolées du liquide céphalo-rachidien de malades morts de méningite tuberculeuse.

Comme milieu de culture, nous avons choisi celui de LUBENAU, à base de gélose et viande glycérinée, celui au glucose, et la pomme-de-terre glycérinée.

On cultiva, sur ces trois milieux, des suspensions bactériennes, dans

du colostrum, maintenues préalablement à l'étuve à 37° pendant 24 heures; des suspensions bactériennes dans du colostrum stérilisé dans un autoclave à 80°, et, comme contrôle, des suspensions bactériennes en solution physiologique.

Le colostrum fut prélevé de la manière décrite dans la 1ère communication.

L'ensemencement fut fait avec un fil de platine normal, en portant deux fois du matériel sur les différents milieux.

La température d'incubation fut de 37°, et le développement des cultures fut contrôlé respectivement 12, 16 et 20 jours après l'ensemencement.

Une partie de ces recherches furent faites en même temps que celles dont nous avons déjà parlé sur ce Bulletin; mais nous avons attendu la fin des observations de contrôle avant d'en rendre compte.

Voici les résultats définitifs.

Milieu de Lubenau.

1. – *Suspension bactérienne en solution physiologique.* — A partir du 12ème au 14ème jour, on remarque le développement de nombreuses cultures caractéristiques de la mycobactérie tuberculeuse, qui prennent rapidement la physionomie particulière des cultures pures.

2. – *Suspension bactérienne dans du colostrum.* — Après 20 jours, ce n'est que dans un des tubes que l'on observe une trace de développement de la mycobactérie, tandis que dans les autres on n'a que des colonies, rares et petites de microcoques du colostrum.

3. – *Suspension bactérienne dans du colostrum stérilisé.* — A partir du 16ème jour on observe la présence de petites colonies tuberculeuses: mais le développement en est inférieur à celui des contrôles, soit comme nombre soit comme dimensions des colonies.

Milieu a la gélose glycérinée et glucosée.

1. – *Suspension bactérienne en solution physiologique.* — A partir du 14ème jour, on remarque le développement complet de colonies pures du bacille tuberculeux.

2. – *Suspension bactérienne dans du colostrum.* — Vingt jours après, on n'a que de rares colonies de microcoques et de germes du colostrum.

3. – *Suspension bactérienne dans du colostrum stérilisé.* — A partir du 16ème jour, on observe la présence, très nette, de colonies de la mycobactérie tuberculeuse: mais ces colonies sont inférieures comme nombre et comme dimensions, à celles des contrôles.

MILIEU À LA POMME DE TERRE GLYCÉRINÉE.

Ce milieu a constamment fourni les mêmes résultats que ceux à la gélose glycérinée et glucosée.

Dans chaque cas, le contrôle microscopique a été effectué.

Nous nous sommes aussi proposés d'observer « *in vitro* » — en nous servant des mêmes milieux de culture — le développement de la mycobactérie tuberculeuse ensemencée à la surface des milieux où l'on déposait auparavant au moyen de pipettes stériles, une quantité constante de colostrum de femme tuberculeuse.

Pendant ces expériences, les tubes étaient disposées presque horizontalement dans l'étuve et laissés tout le temps dans cette position.

Nous pouvons affirmer que les résultats obtenus dans ces cas ont été identiques. Tandis qu'avec le colostrum stérile le développement des B. tuberculeux fut presque égal à celui des contrôles, pour le colostrum frais, ce ne fut que sur deux tubes contenant du milieu de LUBENAU que l'on put mettre en évidence par l'examen microscopique la présence de quelques rares colonies de la mycobactérie: dans les autre cas, on n'eut aucun développement.

Il faut, enfin, signaler que les b. tuberculeux maintenus en suspension dans du colostrum, pendant 24 heures, à 37° dans une étuve, subissent de profondes modifications morphologiques que l'on remarque au microscope: les mycobactéries en contact avec le colostrum, par rapport aux contrôles maintenus en solution physiologique, présentent une légère coloration et forment des filaments très minces et des granulations menues, ayant souvent la forme de points, et qui sont toujours réunis d'une façon touffue.

Ces modifications semblent s'accentuer encore si on prolonge le contact des germes avec le colostrum.

Ces recherches confirment les observations relatées dans notre première communication sur cette question: le colostrum de femme tuberculeuse semble donc empêcher sensiblement l'évolution expérimentale de la mycobactérie de la tuberculose humaine: en stérilisant le colostrum dans un autoclave on modifie sensiblement ces propriétés.

Les résultats de ces études sont assez encourageants, mais il est naturel que nous ne puissions pas encore risquer d'affirmations décisives.

Nous continuerons nos recherches en répétant non seulement sur d'autres milieux de culture les expériences « in vitro », mais aussi en nous mettant dans les conditions d'observation les plus différentes, et en nous servant aussi, comme nous l'avons déjà fait remarquer, du colostrum de femmes non tuberculeuses. Ces expériences sont déjà commencées.

Institut Royal de Clinique obstétricale et gynécologique de l'Université Royale de Perugia. Dirigé par le Prof. S. Scaglione.

BASSI UGO – **La tuberculose du pancreas. Recherches expérimentales.**

Bien que les cas de tuberculose du pancréas observés jusqu'à présent atteignent presque la centaine, et qu'il existe une moisson abondante de recherches expérimentales, il y a encore à éclaircir de nombreuses questions d'ordre anatomo-pathologique et immunitaire.

Et, en effet, on discute encore:

1) La possibilité de la formation de tubercules typiques au sein des épithéliums glandulaires et la présence de cellules géantes typiques dans le granulome tuberculeux pancréatique.

2) La possibilité de lésions tuberculeuses exclusives des ganglions lymphatiques intrapancréatiques, avec pancréas indemne.

3) Le degré d'altération des îlots de Langerhans qui, selon certains auteurs (Carnot et Amet, Salmon et Halbron) seraient frappés d'une façon précoce et élective, tandis que selon d'autres (Morelli) ils résisteraient au processus tuberculeux.

4) L'intensité et le type de réaction du stroma connectif.

Le tableau d'une pancréatite sclérotique (hypertrophique et atrophique) s'établirait surtout sous l'action des toxines tuberculeuses. D'après Kirch, Herxheimer et d'autres auteurs on pourrait arriver ainsi à une véritable cirrhose bien définie. Par contre, d'autres auteurs suivant en cela Gruber, sont peu enclins à admettre la sclérose pancréatique comme expression de la tuberculose.

Au point de vue immunitaire, les problèmes en discussion sont bien plus vastes.

Les données statistiques de Hedreu, Trizzino, Princigalli, etc. démontrent que la tuberculose du pancréas est une affection rare.

Nous nous trouvons immédiatement en présence de la question de savoir si le pancréas par suite des conditions particulières de son siège est rarement mis en contact avec des bacilles nombreux, et si par suite de conditions biochimiques spéciales il n'offre pas au bacille des conditions faciles de vie, ou si, au contraire, il s'agit d'un organe agressif qui repousse le germe et le détruit par suite d'aptitudes particulières défensives de nature humorale et hystogènique.

La première hypothèse serait appuyée par les recherches de Pettinari, qui n'a jamais observé la localisation dans le pancréas des bacilles tuberculeux qui avaient été injectés à forte dose à des animaux résistants.

D'après Roux, des conditions biochimiques favorables au tissu pourraient résulter de la présence de lipases et de la pauvreté hypothétique

en glycérine qui en serait la conséquence, et que l'on considère comme indispensable au B. de Koch.

Nous aurions, au contraire, en faveur d'une immunité d'intolérance toute une série de recherches tendant à démontrer que dans certains organes et tissus il existe des substances à action bactéricide vis à vis du B. de Koch, action d'autant plus marquée que l'organe est plus résistant à l'infection. Pour quelques auteurs (Portes, Richet, Corper, Dessy) il s'agirait d'une véritable action lytique, tandis qu'au contraire, d'après d'autres auteurs, on aurait seulement une action dévitalisante avec perte de la virulence. Parmi les organes doués d'action bactéricide, le pancréas a été indiqué comme le plus actif par les recherches expérimentales de Italia, Auclair, Bertarelli et Moriondi, recherches qui ont toutefois laissé indécise la question de savoir si cette activité doit être attribuée à des actions lipolytiques éventuelles et spécifiques, ainsi que l'affirment en particulier Robinovitsch, Stiles et Payne. Les sécrétions pancréatiques agiraient en hydrolisant et en saponifiant la protection cireuse du B. de Koch; la lipase trouverait son point d'attaque précisément dans ces substances ternaires (lipoïde, acétone insolubles, phosphatide A, cire purifiée, cire molle) qu'Anderson et ses collaborateurs ont réussi à isoler du bacille et auxquelles est due l'action tuberculigène et peut-être aussi la résistance aux acides.

Si ce n'est que les substances hypothétiques à action bactériolytique ont été reconnues par la plupart des auteurs comme thermostabiles tandis qu'on sait que les ferments en général, et les lipases en particulier supportent mal la chaleur qui peut arriver à annuler leur pouvoir de catalyseurs. Par conséquent, si on veut admettre pour le pancréas une immunité d'intolérance, cette dernière apparaîtrait comme étant de nature humorale, imputable à des substances bactéricides thermostabiles communes à d'autres organes et à des principes thermolabiles lipoïdolytiques spécifiques pour le pancréas.

C'est à ces problèmes si discutés que les recherches expérimentales dont je rapporte brièvement les résultats (en glissant sur les détails de la technique) tendent à apporter une modeste contribution.

Groupe I.

Au cours des sections en séries pratiquées dans le pancréas de deux personnes mortes de tuberculose miliaire, il me fut impossible de mettre en évidence aucune lésion spécifique et la recherche microscopique du B. de Koch fut constamment négative. De petits morceaux de pancréas, débarrassés de toute trace de sang, réduits stérilement en bouillie et inoculés à des cobayes, soit sous la peau, soit dans le péritoine, provo-

quèrent des lésions typiquement tuberculeuses confirmées par leur évolution vers l'état caséeux et par la découverte rare, mais concluante, dans les tissus atteints de bacilles résistants aux acides.

Dans le pancréas, de légers phénomènes dégénératifs.

Les résultats de la preuve biologique démontrent que pendant la bacillémie de la tubercolose miliaire généralisée, des bacilles arrivent au niveau du pancréas et y restent, même quand l'organe se montre parfaitement normal.

Groupe II.

Par voie intracardiaque, on a inoculé un premier lot de cobayes avec des bacilles bovins (mmgr. 0,1) et un second avec des b. humains (mmgr. 0,01); les animaux furent sacrifiés progressivement après 6, 12, 24 heures etc. jusqu'à 78 jours.

Alors que dans les autres organes il fut possible d'étudier l'évolution de tubercules typiques — quoique les b. de Koch s'y trouvassent rarement — dans le pancréas, au contraire, on a constaté seulement des phénomènes dégénératifs (dégénérescence vacuolaire, gonflement trouble, pycnose nucléaire, caryorexie, caryolyse, transformation de la basichromatine en oxychromatine) aux dépens des cellules acineuses, tubulaires, insulaires. Toutefois, chez les animaux sacrifiés tardivement, on a pu observer une augmentation dans le volume des îlots avec un plus grand nombre de nucléus; je n'ai pas constaté de mitose. Dans les frottis de ganglions lymphatiques pancréatico-nucléaires, duodénaux péripancréatiques et même intrapancréatiques qui se montraient gonflés, ramollis et plus tard caséeux, j'ai réussi à mettre en évidence des bacilles acido-résistants. Au centre des follicules lymphatiques, déjà après 8-10 jours, on pouvait constater une hyperplasie inflammatoire tuberculeuse (type Ziegler), nette, avec évolution vers l'état caséeux. Cette altération des ganglions lymphatiques que l'on constate chez tous les animaux alors que le pancréas reste indemne, est là pour nous indiquer que le b. de Koch est sûrement arrivé au niveau du pancréas et peut trouver une des plus fortes défenses dans l'abondant tissu lymphatique péri et intrapancréatique.

Groupe III.

J'ai pratiqué par laparotomie l'inoculation directe dans le pancréas à 4 lots de cobayes, en employant des souches bovines et des souches humaines, à doses massives et à doses faibles (mmgr. 0,01 tbc. humaine; mmgr. 0,1 tbc. bovine); les animaux furent sacrifiés après des intervalles de temps progressifs, compris entre 6 heures et 80 jours, de sorte que j'ai eu l'occasion d'étudier les lésions en pleine évolution.

Chez les animaux traités à petites doses, on observait une diffusion de l'infection aux autres organes et une réaction inflammatoire péripancréatique, beaucoup plus limitée que chez les animaux inoculés à fortes doses.

Dans la zone d'inoculation se développèrent des nodules gris-blanchâtres, saillants, isolés ou multiples, allant de la dimension d'une tête d'épingle à celle d'une lentille, souvent nettement caséeux à la section.

Histologiquement, au cours des premières heures après l'inoculation on assiste à des phénomènes dégénératifs des épithéliums acineux précédés et accompagnés par une exsudation intense de neutrophiles et par une phagocytose remarquable, avec disparition graduelle des bacilles phagocytés, ou dissociés en petits granules acido-résistants, diversement groupés, intra- et extracellulaires. Plus tard apparaissent d'abondants lymphocytes qu'entourent comme d'un manchon des amas de neutrophiles; parfois les défenses s'arrêtent à ce point en montrant peu de caractères de spécificité; il se forme, par nécrose centrale, des abcès banaux, tandis qu'à la périphérie débutent des processus de prolifération fibroplastique par fibrose.

Mais, à côté de cette évolution qui est assez fréquente surtout chez les cobayes inoculés avec des souches bovines, on assiste à la prolifération des éléments réticolo-histiocytaires; il apparait des macrophages particuliers avec gros nucléus ovalaire, ou avec deux ou plusieurs nucleus avec large protoplasme à granulations fuchsinophiles. Plus tard, on observe des cellules épithéliales typiques toujours plus nombreuses, avec tendance à confluer en tubercules caractéristiques, avec cellules géantes. L'évolution du processus est plus fréquente vers la caséification, avec formation d'amples cavités; toutefois on observe aussi une transformation fibrocaséeuse et nettement fibreuse. Il n'est nullement rare de surprendre une sclérose précoce périlobulaire, périacineuse et même intraacineuse. Les phénomènes de sclérose sont plus diffus et plus intenses chez les animaux inoculés avec des doses massives.

Les cellules tubulaires semblent résister plus que les cellules acineuses et insulaires; ces éléments subissent de graves phénomènes dégénératifs; lorsqu'ils se trouvent inclus dans le granulome tuberculeux ils sont détruits sans tentative de défense ou de réparation. En effet, je n'ai jamais observé de phénomène néoproductif au départ des acini et des tubuli; c'est seulement chez les animaux ayant survécu plus longuement que les îlots apparaissent plus volumineux avec augmentation du nombre des nucléus. Toutefois, je n'ai jamais pu surprendre de mitose nucléaire.

GROUPE IV.

Des bacilles tuberculeux bovins (mmgr. 0,01) ou des bacilles tuberculeux humains (mmgr. 0,1) furent inoculés dans les veines à un premier lot de lapins normaux et à un second lot de lapins préparés avec une série d'injections endoveineuses de tripanbleu (1%).

Des frottis de sang pratiquées de temps en temps démontrèrent seulement une mononucléose notable (15–20%), surtout à tuberculisation avancée; je n'ai jamais trouvé d'histiocytes (Phénomène de Schauer négatif).

Je n'ai jamais réussi à mettre en évidence chez aucun des animaux de ce groupe de bacilles acido-résistants dans le pancréas, qui présentait des phénomènes moins marqués, mais du même type que ceux que j'ai déjà décrits chez les autres animaux.

Comme dans les poumons des lapins traités préalablement avec une substance colorante, les tubercules, expression typique de réaction du système réticulo-endothélial, sont très rares en comparaison de ceux que l'on obtient avec les mêmes doses chez les animaux témoins; même dans la rate, dans le foie, dans les ganglions lymphatiques, c'est à dire dans des organes riches en S. R. E., ce sont surtout les lymphocytes et les granulocytes pseudoésinophiles (neutrophiles), cellules pyrolophobes typiques, qui jouent le plus grand rôle dans les processus défensifs, on peut logiquement penser que les éléments du S. R. E. se trouvaient hors d'état de remplir complètement leur fonction, c'est à dire qu'ils étaient partiellement bloqués.

Si on se rappelle que TRIZZINO avait mis en rapport la réceptivité du poumon vis à vis du B. de Koch avec sa richesse en S. R. E. et qu'inversement CULOTTA explique la rareté de la tuberculose musculaire par le peu d'abondance du S. R. E. dans les muscles, on peut penser que même normalement les bacilles ont peu de tendance à se fixer dans le pancréas, aussi parce que dans cet organe, comme dans les glandes salivaires (résistantes elle aussi à l'infection), le S. R. E. est faiblement représenté par les histiocytes du connectif intraacineux, par les cellules péri-adventicielles et par le tissu réticulé acineux. Si chez les animaux traités par un colorant il s'était produite une excitation du S. R. E. les éléments pyrolophiles du pancréas auraient pu, eux aussi, phagocyter quelques bacilles et provoquer ainsi des altération tuberculeuses. Mais le fait qu'on a observé seulement des altérations dégénératives peut faire déduire que le tripanbleu injecté a bloqué, dans le pancréas lui aussi, l'activité d'éléments déjà peu abondants. Le fait d'avoir supprimé un appareil de défense déjà faible aurait dû me permettre d'étudier une action éventuelle des épitheliums acineux ou insulaires sur le B. de Koch;

mais comme je n'ai pas réussi (étant donné aussi les petites doses employées), à mettre des bacilles en évidence, il ne sera peut-être pas inutile à l'avenir d'exécuter de nouvelles recherches en employant une technique différente.

Groupe V.

On pratique des injections endoveineuses de tuberculine vieille de Koch (I. S. M.) de type humain, à un lot de lapins et, de type bovin, à un autre lot (dilution 10 %, doses progressives cmc. 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5).

Je n'ai pas remarqué de différence de lésions chez les animaux inoculés avec les deux types divers de tuberculine; le pancréas présentait des phénomènes dégénératifs évidents aux dépens des cellules acineuses et insulaires avec gonflement trouble du protoplasme, pycnose nucléaire, etc., avec la même morphologie que ceux que j'ai décrits chez les autres animaux. Il est donc logique de déduire que, chez ceux-ci comme chez les autres, les altérations sont de nature toxique.

Contrairement à ce qu'ont écrit Carnot, Italia, et autres il ne m'a jamais été donné de voir s'installer une sclérose du pancréas.

Essais « in vitro »

Ces essais furent faits dans le but d'étudier sur des souches connues et vigoureuses de tuberculose humaine et bovine l'action d'extraits hydroglycérinés de pancréas de cobaye, de lapin, de boeuf, et de solutions aqueuses de pancréatine, amylopsine, trypsine, stéapsine. On fit des essais en aérobies et ose micro-aérobiose, en procédant au prélèvement après un séjour à l'étuve de ½ heure, une heure, 2, 3, 6, 12 heures, etc., jusqu'à 150 heures. Les altérations morphologiques les plus caractéristiques et typiques sont représentées par la désagrégation des amas bactériens, par l'apparition de granules acido-résistants, parfois disposés en file, parfois en petits groupes, comme si les corps bactériens avaient été divisés en divers segments granuleux, et par l'apparition d'éléments particuliers constitués par un corps bacillaire, légèrement coloré en rose par le Ziehl, dans lequel on observe des granules de coloration bleu-rougeâtre, disposées en chaîne, au nombre de 2 ou 3 par élément, et enfin par la perte tardive et partielle de la résistance aux acides. Ces résultats sont identiques à ceux qui ont été obtenus par Dessy avec des extraits de divers organes. Ces actions morphologiques et structurales, signe d'une action lytique nette, se montrent plus précoces et plus intenses dans les préparations en *micro-aérobiose*, mais elles se produisirent avec une diffusion et avec des intervalles de temps variables selon les souches et les solution employées. Aussi bien

les germes bovins que les germes humains furent attaqués de façon égale par les solutions de pancréatine qui montrèrent toutefois une activité très réduite. Par contre, les altérations résultant de l'action de solutions de diastase et de trypsine furent rares. D'autre part, les altérations provoquées par les solutions de lipase (apparition d'éléments avec granules bleu-rougeâtre en chapelet, perte partielle de la résistance aux acides) furent un peu plus marquées. Les souches humaines furent faiblement attaquées par l'extrait de pancréas de cobaye, plus vivement par celui de boeuf, et de façon très rapide et efficace par celui de lapin. Inversement, les souches bovines furent modifiées faiblement par l'extrait de pancréas de boeuf, de façon plus énergique par celui de lapin et de façon remarquablement rapide et profonde par celui de cobaye.

On peut dire que, pour le même organe d'animaux différents, il se manifeste une échelle de pouvoirs agressifs bactériolytiques vis à vis de la même souche de germes, se développant de façon parallèle avec le dégré de réceptivité des animaux étudiés vis à vis de la souche en question.

Les formes bacillaires acido-résistantes contenant dans leur corps des granules spéciaux disposés en chaîne qui se colorent en bleu-rougeâtre avec le Ziehl et en rouge-rose avec la méthode Luisi, ne purent pas, par contre, être mises en évidence par les méthodes de Much et ne passèrent pas à travers la bougie. En se basant sur ces caractéristiques, on peut les identifier avec les formes décrites par Dessy sous le nom de *formes streptococciques* du bacille de Koch; elles ressemblent d'une façon surprenante aux formes obtenues par les collaborateurs de Calmette dans les cultures d'ultravirus tuberculeux.

La signification n'en semble pas très claire. On peut penser que dans certaines conditions ce germe, qui semble doué du plus grand pléomorphisme, peut présenter des aspects spéciaux à interpréter comme phénomènes dégénératifs, ou comme retour à un stade encore jeune de développement avec affaiblissement et perte de sa virulence. On peut dire la même chose des formes pâles, faiblement résistantes aux acides, et de celles qui finalement ne sont pas acido-résistantes.

Pour vérifier des modifications éventuelles dans la virulence et dans la pathogénécité des germes je me suis servi du contrôle *biologique* chez les cobayes.

Un premier lot de cobayes inoculés dans le péritoine et sous la peau, avec des bacilles tuberculeux humains qui avaient été pendant 5 jours en contact avec des extraits hydroglycérinés de pancréas de cobaye, après avoir été maintenus en observation pendant plusieurs mois augmentèrent de poids, purent se reproduire normalement et une fois sacrifiés ne montrèrent aucun signe, ni macroscopique ni microscopique, de tuberculose. Au contraire, un lot de cobaye témoins, inoculés sous la peau

et dans le péritoine avec la même suspension de bacilles, avant ou après avoir été 5 jours en contact avec de l'eau et de la glycérine, montrèrent des signes certains de tuberculose (lésions caséeuses des ganglions lymphatiques, et lésions miliaires).

Ces résultats confirment que, sous l'action d'extraits du pancréas, les germes subissent des altérations morphologiques particulières et perdent leur virulence et leur pathogénéité; ils concordent avec ceux obtenus, dans des conditions expérimentales analogues, par AUCLAIR, LOPEZ DE CARVALHO, MORIONDI et BERTARELLI, TREPICCIONI. Au contraire, les cobayes inoculés avec des germes qui avaient été pendant 8 jours à 37° en contact avec des solutions d'amylopsine, de trypsine ou de lipase ont contracté quand même la tuberculose; mais les germes qui avaient subi l'action de la trypsine provoquèrent des lésions plus discrètes et plus tardives. On sait en effet, que la trypsine possède une faible action dévitalisante, si bien qu'en dilution au 1: 500 elle empêche le développement du *Staphylococcus aureus*, sans toutefois le tuer.

Les résultats négatifs de ces essais avec des solutions de ferments sont certainement dûs aussi au fait que les ferments du commerce, à l'état de pureté relative, n'ont par cela même qu'une activité réduite; nous savons, en effet, que les ferments sont sensibles aux variations d'autres substances auxquelles ils sont intimément liés (activateurs, substances tampon, etc.) et qu'ils peuvent s'influencer réciproquement. D'autre part, comme dans l'extrait de pancréas il existe certainement en dehors des ferments, une grande partie des éléments constitutifs de la cellule pancréatique (guanine, leucine, tyrosine, xanthine, acide lactique, butalamine, acides gras, nucléo-protéide de Hammarsten, etc.), on peut penser que l'action dévitalisante vis à vis des bacilles de Koch doit être imputée non seulement à des actions lipolytiques ou protéolytiques, mais aussi à des actions toxiques de l'une ou l'autre des dites substances constituant la cellule, ou à leur ensemble.

On s'expliquerait également ainsi pourquoi les extraits de pancréas montrent une action analogue à celle d'autres organes, qui ont de commun précisément quelques unes de ces substances; mais cette action est beaucoup plus rapide et précoce, à cause de la composition chimique particulière et de l'activité fonctionnelle de cet organe.

En se basant sur les résultats de ces recherches, on peut arriver aux conclusions suivantes.

CONCLUSIONS.

Le B. de Koch inoculé par voie endoveineuse ou intracardiaque ne peut pas être mis en évidence dans le tissu glandulaire et insulaire du pancréas et ne produit pas de lésions spécifiques; il détermine, au con-

traire, de fréquents phénomènes dégénératifs, de nature toxique, que l'on peut exactement reproduire avec des injections endoveineuses de tuberculine. Les îlots semblent répondre par une hyperplasie de leurs éléments à une excitation toxique continue.

Étant donné, au contraire, que l'on constaté fréquemment le B. de Koch et des lésions spécifiques dans le tissu lymphatique péri- et intrapancréatique et comme au cours de la bacillémie tuberculeuse on peut démontrer par le contrôle biologique la présence de bacilles dans le pancréas même quand l'organe ne montre pas de lésions spécifiques, on peut penser que les germes arrivent au pancréas, mais n'ont pas tendance de s'y fixer, parce qu'ils n'y trouvent pas les conditions favorables à leur installation. Ces conditions défavorables sont représentées par le peu d'abondance du système réticulo-endothélial intrapancréatique et par l'éventualité que les actions lytiques et dévitalisantes (démontrées *in vitro* pour les extraits de pancréas) puissent s'exercer aussi *in vivo*, en acquérant la valeur d'une véritable défense immunitaire humorale. La mission de défense histogènique resterait spécialement confiée à l'appareil lymphatique intra et extrapancréatique.

Si le bacille réussit à s'installer dans l'organe (l'inoculation intrapancréatique réalise artificiellement cette éventualité) il arrive à y provoquer des altérations dégénératives, des lésions spécifiques, mais aussi des altérations inflammatoires simples, de sorte que le pancréas se comporte de façon analogue à celle d'autres organes réfractaires à la tuberculose. Les tubercules à prédominance épithéliale, avec des rares cellules géantes, se développent en plein parenchyme, aux dépens des épithéliums acineux et insulaires, qui restent complètement passifs. La sclérose apparaît beaucoup plus fréquemment comme un phénomène secondaire que comme un processus primitif. Les actions toxiques, prises isolément, ont montré leur incapacité à éveiller d'importants processus fibroplastiques.

Clinique des maladies du travail de l'Université de Milan.
Institut Serothérapique Milanais - Milan.

BIBLIOGRAPHIE

Auclair J., « Vaccination de cobayes contre la tbc. humaine », *Presse Méd.*, n. 28, 1927.
Anderson and Roberts, *The Amer. Rev. of tbc.*, vol. XXII, n. 6, 1932.
Courmont et Cardère, « Propriétés bactéricides p. le B. de Koch, etc. », *C. R. Soc. Biol.*, Lyon, 1930.
Carnot et Amet, « Dégénéréscence des ilôts de Langerhans dans les affections autre que le diabète », *Sc. Méd.*, n. 44, 1905.
Dessy G., « Studio sulla tbc. in animali ricettivi e refrattari », *Boll. Ist. Sierot. Mil.*, fasc. VIII, 1930.
Gruber G., « Bauchspeicheldrüse » im *Handbuch d. Spez. Path. Anat. u. Histol.*, Bd. V, H. 2, pag. 406, Berlin, 1929.
Herxheimer, « Ueber Pankreaszirrhose », *Virch. Arch.*, n. 183.
Kirch, « Ueber tuberk. Leberzirrhose, tuberk. Schrumpfnieren und analoge Erscheinungen granulierender tuberk. Entzundung in Pankreas und Mundspeicheldrüsen », *Virch. Arch.*, n. 225, 1918.

Lopo De Carvalho e Ferreira De Mira, « Action des extraits pancréatiques sur le bacille tuberc. », *C. R. Soc. Biol.*, vol. 98, pag. 989, 1928.
Moriondi e Bertarelli, « Ricerca sull'azione di estratto di pancreas di gallinacei verso il bac. della tubercolosi », *Ann. d'Igiene*, fasc. VIII, 1931.
— — « Ricerche sull'immunizzazione delle cavie verso la tubercolosi, etc. », *Igiene*, fasc. 9, 1932.
Morelli M., « Contributo allo studio della tbc. del pancreas », *Riv. di Patologia e Clin. della tbc.*, pag. 18, 1932.
Pettinari, « Ricerche sperimentali sulla tbc. in animali refrattari », *Boll. Ist. Sierot. Mil.*, fasc. 9, 1929.
Paolucci, « Potere batteriolitico dei tessuti sul b. di Koch », *Rass. Terapia e Patolog. Clin.*, n. 11, 1931.
Princigalli, « Sulle alterazioni anat. patol. del pancreas », *Ateneo Parmense*, vol. suppl., 1931.
Richet, « La bactériolyse tissurale du bac. de Koch », *C. R. Soc. Biol.*, 1927, vol. 96.
Roux, « La tbc. e l'insufficienza lipasica », *Rinascenza Medica*, n. 3, 1932.
Robinovitsch e Stiles, « Expériments on the action of steapsin and insulin on tbc. B. », *Am. Rev. of Tbc.*, n. 9, 1949.
Scarzella, « Alcune osservazioni sul ciclo evolutivo del bacillo tubercolare », *Boll. Ist. Sierot. Mil.*, fasc. III-IV, 1931.
Salomon et Halbron, « Lésions du pancreas dans la tuberculose humaine et expérimentale », *Ass. Féanc. p. l'avancement des Sciences*, Reims 1907.
Trizzino, « Dati statistici sulle lesioni tubercolari dei varii organi », *Giorn. di Tisiolog.*, n. 9, 1929.

DONADEI GIOVANNI – **Recherches et observations sur les Cocci pathogènes des otites moyennes purulentes aigues.**

L'étude de la virulence des germes en pathologie humaine n'est certainement pas dépourvue d'intérêt si l'on veut établir le degré plus ou moins grand de leur action pathogène.

Cette virulence dépend directement du pouvoir infectieux des germes (multiplication *in vivo*) et de leur toxicité (production de substances qui nuisent à l'hôte). Toutefois la seule présence du microrganisme chez l'hôte ne suffit pas pour produire un état morbide (et cela d'une façon générale); bien d'autres facteurs interviennent encore pour déterminer le phénomène « maladie »: éléments du germe même, réactions de l'organisme hôte, espèce animale, vaccinations, etc. (Cucco). Ainsi que le constate encore M. Eastwood, la virulence des germes est un processus très complexe, qu'on ne peut pas expliquer seulement par des termes physico-chimiques.

Cette virulence n'est pas une entité fixe et constante, mais elle est sujette à des variations positives et négatives, dont une partie sont en notre pouvoir et une autre partie se greffe sur un ensemble de conditions qui nous échappent complètement (Zironi).

En résumé, on peut dire que la virulence est liée à des propriétés naturelles à une espèce donnée, propriétés qui peuvent être transmises héréditairement, et qui sont susceptibles d'augmentation, de diminution et de disparition, du moins apparente. La virulence est une proprieété physiologique liée à la vie, inhérente peut-être à des substance déter-

minées particulières au germe, qui paraissent avoir une aptitude antigénique primaire ou secondaire (apthènes) ainsi que le montre la possibilité de l'annuler par l'action d'anticorps (ZIRONI).

Dans la pratique, les méthodes qu'on propose pour déceler la virulence des germes sont nombreuses, tant de nature biochimique que biologique. Les méthodes biochimiques, ainsi que plusieurs chercheurs l'ont montré, ne correspondent pas exactement à la nature intime du phénomène; les méthodes biologiques ont donné des résultats plus probants et, par conséquent, elles correspondent mieux au point de vue pratique des recherches.

Dans mon étude sur la virulence des germes que l'on rencontre dans les otites moyennes purulentes aigües (compliquées parfois de mastoïdites) je me suis servi de deux méthodes essentiellement biologiques: l'expérience de DREYER et celle de SANARELLI-SCHWARTZMANN.

ÉPREUVE DE DREYER.

Quatre oeses de culture de 24 heures en bouillon du germe qu'on doit examiner, sont diluées dans un tube de culture contenant 2 cmc. de bouillon stérile. On injecte 1 cmc. de la dite suspension dans la cavité articulaire du genou du lapin, après avoir naturellement épilé et désinfecté préalablement la région. Après un délai de 8 ou 9 jours à partir du moment de l'inoculation, l'animal est sacrifié. Naturellement on aura observé d'abord si la marche du sujet s'accomplit d'une manière normale, si les conditions générales du lapin ainsi que l'aspect local du genou sont changés. On ouvre enfin l'articulation à examiner avec un bistouri stérile, et on prélève stérilement avec une oese le contenu de celui-ci, que l'on dilue dans du bouillon stérile et qu'on ensemence sur des plaques de gélose pour le contrôle du germe utilisé et pour la numération des colonies qui se sont développées à partir de l'exsudat. Enfin, à l'aide d'une autre oese, on fait une préparation par frottis, pour l'examen microscopique.

On établit une échelle de notation schématique (+, ++, +++) et sur la base des données cliniques et des résultats de laboratoire, le degré de virulence expérimentale.

ÉPREUVE DE SANARELLI-SCHWARTZMANN.

SCHWARTZMANN a observé que lorsqu'on injecte dans la peau du lapin quelques dixièmes de cmc. de culture filtrée de certaines souches microbiennes, on n'observe qu'un léger oedème au point de l'inoculation; mais si, le jour suivant, on fait une seconde injection intraveineuse, avec une petite quantité du même filtrat, ou bien d'un filtrat actif hétérologue,

il se produit en quelques d'heures une réaction hémorragique dans la peau au point même où l'on a fait la première injection.

Ce phénomène est connu sous le nom de phénomène de Schwartzmann.

Dernièrement, M. A. GRATIA et R. ZINDA (*Ann. Inst. Pasteur*, n. 2, 1932) ont fait remarquer que ce phénomène est identique à celui qui fut observé auparavant par SANARELLI. Cet auteur avait en effet constaté que, si l'on injecte des cultures des choléra dans les veines d'un lapin, cette injection est apparemment sans conséquences; mais si le jour suivant on fait une seconde injection intraveineuse, employant le filtrat d'un microbe banal, l'animal meurt rapidement et à l'autopsie on remarque des lésions hémorragiques de l'intestin.

Le phénomène de SCHWARTZMANN est lié aux conditions suivantes:

1) un filtrat actif; 2) un animal sensible; 3) une injection préparante; 4) une injection déchaînante; 5) un délai nécessaire entre les deux injections.

L'activité du filtrat dépend de la nature même du microrganisme; c'est ainsi que sont actifs les filtrats du groupe coli-typhique, paratyphiques, dysentériques, du méningocoque, du pneumocoque, de certaines souches de streptocoque (en particulier le streptocoque scarlatineux), du germe de la coqueluche, du Bact. de la grippe, du Vibrion cholérique.

Les filtrats peuvent être préparés de deux façons: ou l'on filtre sur bougie les cultures en bouillons, âgées de six jours, ou bien des suspensions microbiennes en solution physiologique de gélose-culture, âgées de 24 heures.

Les principes actifs seraient thermostabiles et ils résisteraient à 100°; ils ne seraient pas dialysables et seraient inattaquables par le bactériophage.

On peut suivre le phénomène de Schwartzmann aussi bien chez le lapin que chez le cobaye: il y a, à ce sujet, des différences individuelles: on peut dire toutefois que 60-70% des animaux donnent une réaction positive. Il faut cependant recourir à des animaux assez jeunes, mais néanmoins, pas du tout premier âge: les nouveaux nés, en général, et ceux de quelques semaines, ne donneraient pas de réaction. Pour ce qui concerne la dose de l'injection préparante, celle-ci est de cmc. 0,3 à 0,5 environ et on la pratique dans le derme; la dose de l'injection déchaînante est de 0,2 à 0,5 cmc. environ par kilog. de poids de l'animal.

D'autres organes aussi, en dehors de la peau, peuvent donner la réaction. Ce sont: l'intestin, le rein, le poumon.

M. H. Bock (*Hug. Inst. Un. Breslau, Ebl. p. Bak.*, vol. 125, n. 7-8, 1932) a observé que le phénomène de Schwartzmann peut être aussi obtenu au moyen de filtrats de certains saccharomyces. D'après cet auteur, la réaction la plus intense se réalise lorsque l'injection déchaînante est faite dans le ventricule droit; tandis qu'elle serait plus faible, ou même absente, si l'injection est pratiquée dans le ventricule gauche.

Bock aurait encore observé que ce phénomène n'a lieu que si le liquide qui sert pour l'injection déchaînante est alcalin; des liquides acides ne seraient point capables de mettre en évidence le phénomène en question.

Pour mes expériences, j'ai utilisé des cobayes à qui je pratiquais la première injection de filtrat sur le dos (après avoir rasé les poils) et la seconde (injection déchaînante), dans le coeur; au bout de 12 à 48 heure, j'en examinais la réaction que je classais suivant son degré en: *faible*, *moyenne*, ou *forte*.

***

J'ai étudié vingt cas et, en général, les recherches que j'ai faites ont marqué un rapport direct entre la gravité de la maladie et l'intensité de la réaction. J'eus des résultats plus exactes par l'épreuve de Schwartzmann que par celle de Dreyer. D'un autre côté, on sait très bien que les mêmes germes peuvent donner parfois des réactions d'une remarquable gravité chez l'homme, et rien du tout chez l'animal d'expérience, ou inversement.

A cet égard, outre les causes dont j'ai parlé ci-dessus, le moment même de l'isolement du germe a aussi une grande importance, c'est-à-dire le moment relatif à la phase de la maladie. Dans le cas particulier, il peut arriver aussi que le germe isolé ne corresponde pas exactement à celui qui donne la maladie ou que, du moins, il ne soit pas seul à provoquer la gravité de la lésion.

Par voie expérimentale, on peut toutefois conclure que les réactions biologiques positives doivent être considérées, très probablement, comme une marque de la gravité des lésions cliniques. Elles peuvent apporter, par conséquent, une contribution au pronostic et servir de guide pour la façon de conduire le traitement de la maladie.

Institut de Bactériologie et d'Immunologie de l'Université R. de Turin. - Laboratoire des recherches scientifiques. - Hôpital « Amedeo di Savoia ».

BONCINELLI U. – **Tentatives de vaccinothérapie aspécifique au cours du trachome. Résultats négatifs.**

Pendant le mois de juin 1932, j'ai eu l'occasion de communiquer à l'Académie médicale de Rome quelques recherches systématiques que j'avais faites sur la flore bactérienne des trachomateux, au cours de la période d'état de la maladie. J'avais mené cette étude, purement bactériologique, en partant de la conception que dans la pathogènie du trachôme, non seulement les différentes conditions telles que l'état constitutionnel, le milieu, etc., pouvaient avoir de l'importance, mais encore un état d'irritation plus ou moins manifeste que les nombreux germes présents dans le sac conjonctival peuvent provoquer, à la longue, dans la conjonctive même.

Je ne vais pas rappeler ici toutes les tentatives qui ont été faites jusqu'ici pour donner une base à des théories semblables à celle que je viens d'avancer. Je me bornerai seulement à dire que, dans le passé, ces idées ont été soutenues par un certain nombre de chercheurs; mais qu'en général elles ont été accueillies avec une sorte de scepticisme. On leur a injustement ôté de leur valeur, tandis qu'elles avaient au moins le mérite d'avoir mis en évidence des faits nouveaux et certainement intéressants. En réalité, c'est à ces idées que l'on doit — soit même indirectement — la possibilité de séparer un nombre remarquable de syndrômes morbides semblables à celui de la conjonctivite granuleuse (mais dûs à des agents connus), de tout un groupe de conjonctivites qui (tout en étant déterminées par des causes inconnues), peuvent être réunies actuellement en un seul type morbide occupant une place bien personnelle: le trachôme.

Aujourd'hui, quelques auteurs — et surtout ceux qui, appartenant pour la plupart aux Ecoles Italiennes ont estimé pouvoir attribuer à l'état constitutionnel une part prépondérante dans la génèse de cette maladie — soutiennent une étiologie microbienne du trachôme.

Au commencement de mes recherches, j'avais annoncé mon intention d'expérimenter une vaccinothérapie du trachôme, au moyen d'un vaccin préparé en partant des nombreux germes, hôtes des conjonctives granuleuses. Maintenant, bien que les résultats ne soient pas conformes à mes prévisions, je ne peux pas manquer à ma promesse précédente d'en donner communication.

C'est pourquoi, je résume ici les données principales se rapportant à l'isolement des microrganismes du sac conjonctival et à la détermination des différentes espèces.

Les prélèvements ont été faits, par une technique appropriée, sur

cinq sujets atteints de trachôme en pleine évolution, récent ou revenu à l'état aigü, en choisissant, autant qu'il a été possible, des malades traités depuis peu, ou chez lesquels le traitement avait été interrompu depuis plusieurs jours ou plusieurs semaines. On a fait les ensemencements sur différents milieux de culture. Le matériel, prélevé du fond du sac conjonctival, et dilué en solution physiologique, a été ensemencé sur plaques de *gélose ordinaire*, de *gélose-foie*, de *gélose-sang* et de *gélose-sérum* pour ce qui concerne la culture des germes aérobies; tandis que pour la culture des anaérobies, on eut recours au *bouillon-sang* (tubes fermés à la flamme, après avoir pratiqué un vide d'environ 10 mm. de Hg) et à la *gélose-foie* (plaques triples). On a même préparé plusieurs ensemencements en milieu de *leptospira*, en suivant la technique indiquée par NOGUCHI. L'étude systématique des différentes colonies nous a permis d'isoler à l'état de pureté les espèces microbiennes suivantes: *Micrococcus pyogenes* (variété blanche, dorée et jaune); *Micr. candicans*; *Micr. tetragenus*; *Micr. roseus*; *Micr. sulfureus*; *Sarcina lutea*; *Sarc. flava*, *alba* et *rosea*; *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus lanceolatus*; *Bacillus mesentericus vulgatus* et *fuscus*; *Bac. mucoïdes*; *Bac. subtilis*; *Bac. megatherium*; *Corynebacterium xerosis*; *Cor. pseudo diphthericum*; *Cor. helvolum*; *Cor. flavum a psychrophilum*; *Cor. latericium* et *Cor. coelicolor*; *Actinomices chromogenes* et *albus*; *aspergillus* et *penicillium* de types différents; 5 espèces de germes non déterminés et un nombre considérable de microrganismes appartenant à quelques unes des espèces indiquées ci-dessus, mais ayant des caractères un peu spéciaux et incertains.

Parmi les espèces indiquées ci-dessus, la plus répandue fut le *Micr. pyogenes albus* et *candicans*: ces germes ont été trouvés dans tous les cas; l'*Actinomyces* a été retrouvé lui-aussi dans tous les cas, autant dans sa variété blanche, que sous la forme chromogène. On a isolé, 4 fois sur 5, des bacilles sporogènes appartenant aux groupes: *subtilis*, *megatherium* et *mycoïdes*. Il semble que les autres espèces soient moins fréquentes. On doit remarquer la présence, non constante, du *Staphyl. aureus* (un cas) et du *Bac. xerosis* (2 cas); ces germes, en général, sont considérés comme des hôtes habituels des conjonctives mêmes normales. Par contre, les Corynébactéries (pseudo-diphtérique « sensu lato ») qui sont différentes de la bactérie de la xérose ont été retrouvé constamment. Il est probable que la fréquence remarquable avec laquelle les auteur sont constaté la présence du Bac. de la xérose dans la conjonctive est liée au fait que dans cette dénomination ils comprendent des diphtéroïdes d'une espèce différente.

Dans le but, exposé ci-dessus, nous avons préparé des vaccins polyvalents, à différentes concentrations de germes; quelques-uns d'entre-eux ont été préparés en milieu acqueux pour l'administration par instillation,

et les autres mélangés en proportion convenable avec du glycérolé d'amidon, à employer comme pommade.

Ensuite nous avons traité plusieurs sujets atteints de trachôme, soit par le vaccin liquide, soit par les pommades. Ces essais nous ont été possibles, grâce à l'aimable permission de M. le Prof. MAZZANTINI, Directeur de la Section d'ophtalmologie de l'Hôpital du « Littorio » à Rome et de M.le Prof. VALENTI, Directeur de l'Hôpital « Fate Bene Fratelli ».

Les résultat ont été tout à fait négatifs, quoique nous ayons employé des modes de traitement différents, et bien que nous ayons répété le traitement pendant une période de temps la plus longue possible. On pratiquait les instillations deux fois, et même plus, par jour, en surveillant les modifications éventuelles de la conjonctive, et on employait les vaccins liquides avec des concentrations progressives de germes. On appliquait les pommades au glycérolé d'amidon deux fois par jour, trois fois au maximum, et l'on tâchait de garder le contact entre le médicamment et la conjonctive le plus longuement possible. On observait les résultats éventuels dûs au vaccin par comparaison entre l'oeil traité et l'oeil non traité.

Chez les malades examinés, qui étaient tous atteints de trachôme en pleine évolution avec des granulations abondantes, on a pu observer quelquefois une régression des phénomènes aigus, une diminution de la sécrétion, de la rougeur, etc., *mais on n'a constaté jamais un fait régressif — même minime — aux dépens des nodules.*

Parmi les nombreux malades qu'on avait soumis à cette thérapeutique, nous en avons choisi deux qui avaient servi pour le prélèvement du matériel étudié bactériologiquement. Il s'agissait, dans un cas, d'une petite malade âgée de 5 ans, dont l'affection remontait assurément à 5 ou 6 mois et qui n'avait pas été traitée jusqu'alors (exception faite pour des lavages à l'acide borique). Dans l'autre cas, il s'agissait d'un garçon de 8 ans, malade depuis un an. Ces deux malades ont formé l'objet particulier de notre observation, tant parce qu'il était possible de contrôler directement et constamment les résultats éventuels du traitement, qu'en vue d'une véritable auto-vaccinothérapie réalisable chez eux; on aurait pu s'attendre à de meilleurs résultats. Cependant, même dans ces cas, la thérapeutique qu'on avait employée (sous la forme d'applications quotidiennes de pommade au glycérolé d'amidon) a donné un résultat complètement négatif.

Dans tous les cas étudiés, il a été impossible de prolonger le traitement plus d'un mois — maximum 2 mois — et cela pour des raisons évidentes d'humanité. En effet, il était bien naturel qu'après la faillite de ces essais au bout de ce temps, on utilisat tout de suite des traitements énergiques et, d'une certaine façon, assez efficaces.

Cette note ne vise pas de discuter les résultats rélatés. De même, je dépasserais la tâche que je me suis proposée si je voulais faire l'examen des tentatives que d'autres chercheurs ont accomplies, avec des modalités différentes et différents critériums, dans le but de réaliser une thérapeutique biologique de la conjonctive granuleuse.

Or, si l'échec de mes expériences ne peut pas faire considérer, sans plus, comme inutile ou erroné de continuer dans cette voie, il démontre du moins que la vaccinothérapie du trachôme, appuyée sur les procédés et sur les critériums que je viens d'exposer, et pratiquée selon les techniques habituellement employées ne peut pas être encore, aujourd'hui, appliquée dans la pratique.

Institut de Pathologie générale de l'Université R. de Rome.

* * *

Les recherches sur la flore bactérienne des conjonctivites granuleuses pratiquées, d'après mon conseil, par M. le Dr. BONCINELLI avec l'exactitude et les soins les plus grands, devaient précisément servir de base aux tentatives de vaccination locale des conjonctivites trachômateuses.

Je pense que la publication des résultats obtenus par cet auteur — quoiqu'il s'agisse de résultats négatifs — est utile, car on a vanté tout récemment des résultats très différents qui auraient été obtenus par d'autres chercheurs et qui seraient même opposés à ceux que BONCINELLI vient de relater.

A mon avis, ces faits démontreraient que le problème de la vaccination et de la vaccinothérapie anti-trachômateuses n'est à considérer — à l'heure actuelle — ni comme résolu, ni même comme clairement posé.

VERNONI G.

POZZI ARNALDO – **De la possibilité de modifier les streptocoques en leur conférant expérimentalement l'aptitude à vivre dans la bile et à se localiser "in vivo" dans les voies biliaires.**

A la suite de l'observation faite par LUSENA et rapportée dans son ouvrage « Études et expériences sur les infections focales » (*Policlinico, Sez. Pratica*, 1933) d'après laquelle un streptoccoque, après passages répétés dans l'articulation du lapin, acquiert une aptitude extraordinairement prononcée à se localiser dans les articulations lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse à d'autres lapins, on a fait dans la clinique médicale de Rome beaucoup d'expériences analogues. On a cherché, de même, s'il est possible de donner artificiellement un « neutropisme » (Go-

RELLI), un « cutanéotropisme » (LUSENA et AMANTEA), un « oculotropisme » (LUSENA), un « appendicotropisme » (POZZI), etc. Ces recherches, dont quelques unes ont donné des résultats positifs, sont publiées en même temps que cette note.

Le but de mes expériences a été de voir si on peut habituer à la bile des streptocoques qui étaient sensibles à la bile elle-même, et si par hasard, cette adaptation leur rend plus facile la localisation dans les voies biliaires. Pour celà, j'ai d'abord commencé à voir comment se comportent les streptocoques en général en présence de la bile. J'ai vu que la sensibilité à la bile est de degré variable d'une souche à l'autre; mais en général, les streptocoques ne se développent pas dans un bouillon, contenant plus du 20 ou 30% de bile.

Comme nous le verrons, parmi ceux qui ressentent le plus l'action de la bile, quelques uns, au moins avec les méthodes que j'ai essayées, et qui seront expliquées plus loin, n'arrivent pas à s'habituer, d'autres, au contraire, s'adaptent.

Les faits que je décris se rapportent à des streptocoques appartenant à ce second groupe. J'ai commencé par préparer de la bile de boeuf stérile, contenant 1% de peptone et 0,50% de ClNa, et ceci pour que les germes se trouvent dans les mêmes conditions d'alimentation dans les terrains riches en bile et pauvres en bouillon. On a préparé, en effet, des mélanges composés de bile salée et peptonisée (5 cm³, 4 ½ cm³, 4 cm³, 3 ½ cm³, 3 cm³, 2 cm³, 1 cm³) et de bouillon, atteignant le volume total de 5 cm³; on a ensuite réparti en une série de tubes et que nous désignerons par des numéros de 1 à 8, en allant de gauche à droite. On verse une goutte de culture en bouillon de streptocoque viridans isolé de la gorge d'un malade nommé LOVINO, atteint de spondylo-arthrite, dans une de ces séries d'éprouvettes. On constate que le lendemain la culture n'a pas pu se développer au-delà des numéros 6 et 7, c'est à dire ceux où le mélange contient de 20 à 30% de bile, tandis que les tubes de 1 à 5 sont pleins d'autres germes. Ceci tient à ce que la culture était impure, (comme le sont souvent les cultures des amygdales, des dents, etc. prélevées et cultivées d'après la technique des infections focales), et contenait, donc, quelque germe insensible à la bile et par suite sélectionable.

J'ai cru opportun, alors, de recommencer l'expérience avec une culture passée auparavant sur gélose. Avec cette nouvelle culture, j'ai recommencé les essais; mais j'ai vu que l'on n'avait de développement que jusqu'à l'éprouvette N° 5. Du point extrême, atteint et du point de départ, j'ai alors ensemencé de nouvelles séries, en obtenant au cours de plusieurs passages un léger avantage de développement.

A ce point, j'ai voulu forcer un peu en mettant le germe dans la bile,

c'est-à-dire après avoir centrifugé une culture sur bouillon du germe déjà légèrement accoutumé à la bile.

J'ai émulsionné le sédiment avec de la bile, et recouvert ensuite le tout avec de l'huile de vaseline. De même, on a recouvert avec de l'huile de vaseline un sédiment d'une culture sur bouillon du germe original. Ce mode de protection sous huile de vaseline est employé dans notre Institut pour le conservation des streptocoques.

Après 5 jours de contact avec la bile, j'ai de nouveau cultivé le germe en bouillon et l'ai repassé de nouveau dans les séries additionnées de bile. J'ai vu une différence nette entre la culture qui avait été en contact avec la bile et celle qui avait été en contact avec l'huile de vaseline seule, en ce que la première arrivait à se développer jusqu'à l'éprouvette Nº 2 (90% de bile). Ayant obtenu ce résultat, en continuant à ensemencer journellement de nouvelles séries biliées, on a réussi enfin à obtenir le développement des germes dans l'éprouvette Nº 1, contenant 100% de bile, bien entendu, salée et peptonisée.

A ce point de vue, il faut remarquer que la constatation des streptocoques dans les zones extrêmes, à mesure qu'elle avance, doit être vérifiée au microscope, parce que, lorsque les streptocoques sont peu nombreux, la bile reste parfaitement limpide, comme si elle était stérile. Cela dépend peut-être de l'indice de réfringence de la bile. Cependant, une fois le germe Lovino habitué à se développer dans la bile pure, le développement était tel, dans les passages successifs, que le trouble était visible même à l'oeil nu. En général, les bouillons contenant de la bile, et même la bile pure, lorsque les germes s'y développent, deviennent un peu plus clairs par rapport à ceux où il n'y a pa eu développement. En même temps, en essayant toujour parallèlement la culture de départ, on remarquait qu'elle ne s'accoutumait toujours pas à la bile, ne se développant pas au delà des éprouvettes 6-7. Une fois le streptocoque Lovino habitué à la bile, je me suis proposé de voir si cette propriété est permanente, soit après plusieurs passages en bouillon, soit après de nombreux passages par l'animal. Pour la première question, après avoir repiqué successivement en bouillon la culture biliée Lovino, en répétant ensuite l'essai de la résistance à la bile, j'ai pu noter également le développement de germes jusque dans l'éprouvette Nº 7, ce qui signifie qu'au moins pour un petit nombre de repiquages, le caractère d'adaptation à la bile se transmet héréditairement, sans nécessiter le maintien des germes dans la bile.

Des résultats analogues ont été obtenus avec la même culture adaptée à la bile, après passages par les animaux d'expérience.

Désormais certain de la résistance du germe Lovino à la bile, comme caractéristique de ce germe, j'ai voulu voir ensuite s'il en résultait des

propriétés biologiques spéciales, c'est-à-dire si, par hasard, le germe montrait une aptitude particulière à se localiser dans les voies biliaires. A ce sujet, il est bon de dire, cependant, qu'il fallait s'attendre à ce que sa virulence et particulièrement son électivité fussent diminuées: tous ces passages, les essais sur plaques (culture purement aérobie) sont opposés à ce que les auteurs américains conseillent de faire pour l'étude des infection focales.

Par conséquent, je me trouvais, par définition, dans des conditions défavorables pour prétendre soit à une localisation anatomique, soit simplement à une localisation bactériologique. De n'importe quelle façon, pour me mettre dans les conditions les plus convenables possibles, j'ai commencé par cultiver ces germes en bouillon. Les expériences que j'ai faites ont été absolument positives, en ce sens que, contrairement aux animaux témoins, les lapins infectés avec le germe bilié et sacrifiés après quelques jours ont montré: quelques uns, une quantité de petits abcès dans le foie, unique point de localisation; d'autres, aucune localisation anatomique, mais des localisations bactériennes. Selon le nombre de jours passés entre l'inoculation et la mort ou l'autopsie, on a vu la localisation se fixer uniquement, ou dans le foie de préférence ou dans les voies biliaires.

La technique consiste à étaler sur des plaques de gélose une bouillie faite dans un mortier stérile avec les divers organes. De chaque organe, on fait deux plaques: l'une avec une quantité de ½ cm³ environ de bouillie, l'autre avec un vingtième du matériel employé pour la première. Avec la même technique, on ensemençait, aussi des plaques avec de la bile prélevée dans la vésicule biliaire. La nécessité de faire deux plaques provient de ce que, parfois, les colonies sont si nombreuses qu'il est impossible de les utiliser par la suite pour une numération quelconque, tandis qu'il est bon de pouvoir disposer de plaques avec des colonies que l'on peut dénombrer. Ici, il n'est pas inutile de rappeler qu'en inoculant des streptocoques quelconques aux lapins, et en faisant, ensuite après l'autopsie, des prélévement et des plaques, on remarque en général (quand le lapin n'a pas expulsé complètement tous ses germes, ce que l'on observe souvent) de nombreuses colonies provenant du rein, de la rate, du foie, peu ou pas du tout du sang, très peu du cerveau, rarement de la bile. Pour faire le compte des colonies, on procède de la façon suivante: si les colonies sont très nombreuses, on compte approximativement celles qui rentrent dans un champ microscopiques à petit grossissement (60 fois); puis, on les multiplie par le nombre de champs microscopiques contenus dans toute la plaque, nombre facile a connaître en mesurant le diamètre de la surface. Au contraire, si les colonies ne sont pas très nombreuses, on compte à l'oeil nu celles contenues sur une surface de 1 cm³, que l'on obtient en appliquant sur la plaque un écran de papier dans lequel on

a pratiqué une ouverture de 1 cm², et l'on multiplie par le nombre de carrés qui peuvent être contenus dans la plaque. Si les colonies sont encore moins nombreuses, on les comptes aussitôt à l'oeil nu; tout au plus, on peut s'aider en divisant la plaque en tranches.

Voici donc les résultats que nous avons obtenus: le *lapin N° 12*, par exemple, mort cinq jours après l'injection intraveineuse de 3 cm³ de culture, a montré 200.000 colonies provenant de la bouillie du rein, 300.000 de celle de la rate, environ 5.000.000 (déduites par calcul) de la bile. Le *lapin N° 15*, sacrifié trois jours après l'injection intraveineuse de 3 cm³ de culture, a montré 2.000 colonies provenant de la bouillie de rate et de même pour les reins, de 50.000 à 100.000 colonies provenant du foie, et un nombre incalculable de la bile (d'après notre méthode, plus que 30 à 40 millions par ½ cm²).

Chez les *lapins de contrôle (N° 20, 21, 22)* au contraire, on a noté une stérilisation de tous les organes, ou bien quelques milliers de colonies dans la rate, le foie, le rein, très peu dans le cerveau et dans la bile.

De telles expériences prouvent donc que le germe habitué précédemment « in vitro » à la bile, acquiert une prédilection extraordinairement marquée pour les voies biliaires. Dans les expériences faites avec ce germe, nous n'avons pas pû noter d'altérations anatomiques correspondantes (par ex. cholécystites), comme quelquefois avec des streptocoques provenant de cholécystites humaines qui provoquent chez le lapin, surtout lorsque l'on utilise pour les cultures en série des règles opportunes. Dans notre cas, au contraire, comme il a déjà été dit, et par suite des nécessités d'isolements, ces règles n'avaient pas été respectées.

Ayant été mis en éveil, au cours des ces expériences par l'aspect des colonies développées sur gélose au sang pour lequel les colonies obtenues en partant des lapins inoculés avec le germe bilié semblaient hémolytiques, et parfois hémolytiques avec une très légère nuance verte, presque comme si elles representaient un stade intermediaire entre la forme *viridans* et hémolytique, j'ai voulu systématiquement examiner la question à ce point de vue particulier. Tandis que le germe Lovino original se comporte constamment comme un *viridans* typique, le germe Lovino bilié est devenu, au contraire, complètement hémolytique.

Pour avoir une idée suffisamment précise de la sensibilité à la bile du germe, incapable de se développer dans un terrain riche de bile comme se présente le germe Lovino original, j'ai fait l'essai du pouvoir bactéricide de la bile. J'ai pu voir dès les premiers essais que la sensibilité à la bile est tellement extraordinaire que même le contact de quelques secondes des germes avec la bile suffit à diminuer énormément leur nombre. La technique définitive fut donc établie ainsi: on laisse tomber une goutte de culture dans un tube qui contient 5 cm³ de bile et immédiatement

on met une goutte de ce mélange dans une éprouvette vide. On fait tout de suite tomber une douzaine de cm³ de « gélose sang » (6 gouttes de sang dans 12 cm³ de gélose) dans ce tube et on étale en plaque de gélose. On fait la même chose aussi dans un tube contenant du bouillon au lieu de bile. On fait ensuite ces même essais à 15 minutes de distance, à 60 minutes et à 6 heures.

Avec le germe Lovino original, j'ai pu voir de cette façon que la plaque coulée de suite avec du bouillon contient 500 colonies, celle avec la bile en contient seulement 100, indiquant donc qu'il suffit d'un très petit nombre de secondes de contact avec la bile pour que les 4/5 des germes soient détruits. Après 15 minutes, tout est déjà stérile.

Avec le germe Lovino bilié, j'ai remarqué au contraire, avant tout que les deux plaques présentent le même nombre de colonies, et en second lieu qu'après une heure ce nombre est déjà énormément augmenté et qu'après 6 heures, il atteint quelques dizaines de milliers.

Des résultats semblables ont été obtenus même avec des germes provenant d'autres organes que le foie.

De tout ce qui précède, on peut donc déduire que le passage répété « in vitro », de même que celui « in vivo », ne modifie pas (du moins d'après ce que nous avons fait) le caractère acquis de résistance à la bile du germe; c'est-à-diie que l'on peut affirmer que le caractère acquis est devenu un caractère héréditaire. Ici, il est opportun de répéter encore que les cultures dont nous nous sommes servis pour ces expériences ont été obtenues au moyen d'isolements répètés sur plaques, et cependant ces nouveaux caractères biologiques sont obtenus par variation et non pas par sélection d'une culture, ou peut-être aussi par sélection. Mais, en tous cas pourtant par sélection entre descendants d'une même cellule.

Naturellement, j'ai voulu voir enfin si avec ces modifications biologiques si importantes se seraient aussi manifestées des modifications sérologiques en harmonie avec ce qui a été vu et qui va étre confirmé à nouveau dans notre Institut. Je dois dire cependant que la correspondance sérologique entre le germe Lovino original et le germe Lovino bilié, dans notre cas, sans que celui-ci nous permettre de généraliser, s'est toujours maintenue, comme nous l'avons contrôlé soit par l'agglutination soit par la réaction de Bordet-Gengou.

En soumettant à l'action de la bile divers autres streptocoques, j'ai pû voir que, indépendamment de leur origine et de l'affection du sujet dont ils provenaient, ces streptocoques, se sont montrés répartissables en trois groupes:

1° les streptocoques déjà capables, dès le premier ensemencement de se développer en un bouillon très riche en bile, mais non dans la bile pure à 100%;

2° les streptocoques incapables de se développer dans la bile, comme par exemple, celui dont nous avons parlé jusqu'ici;

3° les streptocoques incapables de se développer dans un bouillon contenant une petite dose de bile et incapable d'acquérir, au moins en quelques passages, cette résistance à la bile, que nous avons vu acquérir par le germe Lovino.

Comme conclusion, nous pouvons donc dire que parmi les divers streptocoques que l'on peut isoler des amygdales, des urines, etc., on en trouve qui sont très sensibles à la bile, mais qui peuvent s'habituer à la bile même. L'acquisition de cette résistance particulière peut déterminer une aptitude remarquable par les moyens bactériologiques et, avec des différences absolument énormes, à se localiser dans les voies bilaires et en même temps des changement concernant l'action du germe sur l'hémoglobine (passage du type *viridans* au type hémolytique) sans que nécessairement pour cela, on ait de modifications sérologiques.

Ces recherches représentent donc une contribution à la doctrine de l'électivité des streptocoques. En dehors de l'intérêt purement biologique et sans avancer de conclusions définitives, on doit cependant retenir au moins ceci: que le fait qu'un streptocoque sensible à la bile, puisse par contact avec celle-ci s'y habituer complètement, en acquérant même une affinité particulière pour les voies biliaires, n'est pas sans intérêt ni sans importance pour la pathologie humaine.

R. Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma diretto dal Prof. C. Frugoni.

CANTANI A. - **Sur le pouvoir pyogène de la Brucella de Bang.**

Après avoir décrit, en 1909, le pouvoir pyogène de la *brucella mélitensis* que j'ai pu constater tant dans les lésions naturelles qu'au cours de recherches expérimentales, je crois nécessaire revenir sur ce sujet, d'autant plus que l'on cherche maintenant à mettre en relief des critériums cliniques pour différencier chez l'homme l'infection par la *brucella de Bang* de celle par *brucella mélitensis*.

Au cours des expériences faites ici à Naples, à l'École vétérinaire, à la demande du Prof. Gabbi et sous sa propre direction, sur la réceptivité des buffles à l'une ou l'autre de ces souches, il m'est arrivé chez un buffle femelle de grand-taille, à laquelle on avait pratiqué une injection souscutanée avec la brucella de Bang de constater une septicemie. La brucella de Bang était présente même dans le lait, mais sans qu'il y ait

eu avortement; on trouva un abcès loin du point de l'inoculation, à la partie supérieure du membre antérieur gauche. L'examen, tant microscopique que par cultures de cet abcès, donna un résultat très net en permettant l'isolement d'une culture typique de B. de Bang, identique à celle inoculée quatre mois auparavant et dont l'origine était certaine et bien caractéristique, ayant été fournie par le Prof. danois KRISTENSEN.

Etant donné qu'il s'agissait dans ce cas d'une culture pure, on ne peut pas douter de la véritable étiologie de l'abcès, que l'on ne peut attribuer qu'à la *brucella de Bang.*

Mais cependant, au cours de ces expériences, dont la relation a paru sur le journal de *Clinique Médicale* (1933, N° 3), on avait inoculé à un autre buffle femelle, par voie intraveineuse, le *b. mélitensis.* Ayant manqué quelques injections intraveineuses, puisque celles-ci avait été poussées par erreur deux fois sous la peau, on eut au point d'inoculation un petit abcès, dont l'examen bactériologique donna comme résultat une pure culture de *brucella mélitensis*; le germe était contenue dans le pus en nombre très inférieur à ce que l'on avait constaté avec les bacilles de Bang dans l'abcès de l'autre buffle, qui était plus riche de ces microbes en culture pure.

Ce buffle femelle, inoculée avec le *b. mélitensis*, bien qu'ayant présenté un avortement, ne fut pas atteinte de l'infection sous forme septicémique; les hémocultures donnèrent deux fois des résultats négatifs.

J'ai cru utile de signaler cette constatation fortuite pour afin montrer d'une part le pouvoir pyogène de la *brucella de Bang* qui semble n'avoir pas encore été décrit, mais aussi pour faire remarquer que ce pouvoir pyogène ne peut pas être un critérium pour la différenciation des deux brucelloses; le fait peut, au contraire, constituer une nouvelle contribution à l'opinion de l'identité de l'espèce des deux *brucelle* par simple transformation, ainsi que cela se produit pour d'autres bactéries de souches différentes, par suite du passage par l'organisme d'animaux différents. Cette opinion trouve, d'ailleurs, des partisans auprès de plusieurs chercheurs.

Institut L. Armanni - Section Bactériologique.

Direttore responsabile: Dott. Prof. A. ZIRONI

INDUSTRIE GRAFICHE ITALIANE STUCCHI — MILANO, Via S. Damiano, 16 - 1933-XI.

DESSY G. – **La chimiothérapie des mycoses.** III[ième] Partie: **Mucoro-mycose.** II[ème] Communication: **Expériences " in vivo ".**

Dans une communication précédente (*Bollettino della Sezione Italiana della Società Internazionale di Microbiologia*, 1933, n. 4) j'ai relaté les résultats de mes expériences sur l'action de 51 substance colorantes et de 22 sels métalliques sur les mycètes du genre *Mucor*: Boidin, Calmette, *roseum*, *mucedo* et *pusillus*, dans le but d'en déterminer le pouvoir d'inhibition sur le développement des cultures, et le purvoir bactéricide *in vitro*.

Ici, j'exposerai les résultats obtenus en voulant déterminer le pouvoir thérapeutique sur les lapins, des sels métalliques et des couleurs qui, *in vitro*, s'etaient incontrés les plus actifs.

Les expériences furent faites seulement avec le *mucor pusillus*, qui est un mycète doué d'un pouvoir pathogène très prononcé et constant vis-à-vis du lapin.

L'animal était infecté par voie intra-veineuse, en lui inoculant 0,5 cc. d'une émulsion de spores très diluée.

La substance à l'étude était aussi inoculée, par quantités de 0,005 gr. à chaque dose, par voie intra-veineuse: l'inoculation était répétée trois fois, en alternant les jours.

Pour chaque substance, je me suis servi de 6 lapins dont le poids était à peu près le même: deux de ces animaux, qui servaient commes contrôles, étaient traités par voie intra-veineuse, avec du *mucor* seul: deux autres recevaient en même temps l'émulsion des spores des mycètes et la première dose de la substance que l'on étudiait, les deux derniers, enfin, étaient traités avec l'émulsion infectante et trois jours après on commençait sur eux le traitement thérapeutique.

Voici le compte-rendu des expériences.

Substance colorante employée: Vert brillant.

Lapin n. 1. — Poids au début: 1870 gr.; à la mort, 1700 gr. Inoculation des germes le 5 juin 1933.

Résultat: meurt le 11 juin 1933 et l'autopsie révèle des lésions mycosiques nodulaires et infiltratives des poumons et des reins.

Lapin n. 2. — Poids au début: 2190 gr.; à la mort, 1540 gr. Ino culation des germes: 5 juin 1933.

Résultat: meurt le 14 juin 1933 en présentant aux poumons et aux reins des lésions nodulaires et infiltratives de nature mycotique.

Lapin n. 3. — Poids au debut: 1870 gr.; à la mort, 1700 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933; inoculation de la substance colorante: 5, 7 , 9 juin 1933.

Résultat: mort le 10 juin 1933 en présentant des lésions nodulaires et infiltratives de nature mycotique dans les reins, les poumons et le foie.

Lapin n. 4. — Poids au début: 1800 gr.; à la mort, 1450 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933; inoculation de la substance colorante: 5, 7, 9 juin 1933.

Résultat: mort le 11 juin 1933 en présentant des lésions nodulaires et infiltratives des reins et des poumons, de nature mycosique.

Lapin n. 5. — Poids au début: 2200 gr.; à la mort, 1780 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933; inoculations de la substance colorante: 8, 10, 12 juin 1933.

Résultat: mort le 14 juin 1933 en présentant des lésions nodulaires et infiltratives des renis et des poumons.

Lapin n. 6. — Poids au début: 1820 gr.; à la mort, 1560 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933; inoculations de la substance colorante: 8, 10 juin 1933.

Résultat: mort le 11 juin en présentant aux poumons et aux reins des lésions nodulaires et infiltratives de nature mycosique.

Substance colorante employée: Violet de méthyle.

Lapin n. 7. — Poids au début: 2120 gr.; à la mort, 1780 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933.

Résultat: mort le 12 juin 1933 en présentant les lésions caractéristiques des reins, du foie et des poumons.

Lapin n. 8. — Poids au début: 2020 gr.; à la mort: 1850 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933.

Résultat: mort le 10 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des poumons et des reins.

Lapin n. 9. — Poids au début: 2200 gr.; à la mort, 1870 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933; inoculations de la substance colorante: 5, 7, 9, 11 juin 1933.

Résultat: mort le 15 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins et des poumons.

Lapin n. 10. — Poids au début: 2000 gr.; à la mort, 1670 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933; inoculations de la substance colorante 5, 7, 9 juin 1933.

Résultat: mort le 10 juin 1933 en présentant les lésions mycosique caractéristiques des poumons, des reins et du foie.

Lapin n. 11. — Poids au début: 1980 gr.; à la mort, 1590 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933; inoculations de la substance colorante: 8, 10 juin 1933.

Résultat: mort le 11 juin 1933 en présentant les lésions mycosiques ordinaires des reins et des poumons.

Lapin n. 12. — Poids au début: 2100 gr.; à la mort, 1890 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933; inoculations de la substance colorante: 8, 10, 12 juin 1933.

Résultat: mort le 14 juin 1933 en présentant les lésions caracteristiques des reins, des poumons et du foie.

Substance colorante employée: Vert de malachite.

Lapin n. 13. — Poids au début: 2070 gr.; à la mort, 1790 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933.

Résultat: mort le 14 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins et des poumons.

Lapin n. 14. — Poids au début: 1870 gr.; à la mort, 1540 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933.

Résultat: mort le 10 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins et des poumons.

Lapin n. 15. — Poids au début: 2200 gr.; à la mort, 1870 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933; inoculations de la substance colorante: 5, 7, 9, 11 juin 1933.

Résultat: mort le 15 juin 1933 ne présentant des lésions mycosiques qu'aux reins.

Lapin n. 16. — Poids au début: 2140 gr.; à la mort, 1800 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933; inoculations de la substance colorante: 5, 7, 9, 11 juin 1933.

Résultat: mort le 13 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins et des poumons.

Lapin n. 17. — Poids au début: 2080 gr.; à la mort, 1750 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933; inoculations de la substance colorante: 8, 10, 12 juin 1933.

Résultat: mort le 14 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins er des poumons.

Lapin n. 18. — Poids au début: 1980 gr.; à la mort, 1790 gr. Inoculation des germes: 5 juin 1933; inoculations de la substance colorante: 8, 10 juin 1933.

Résultat: mort le 12 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des poumons, des reins et du foie.

Métal employée: Cuivre (sulfate) (1).

Lapin n. 19. — Poids au début: 1970 gr.; à la mort, 1600 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933.

Résultat: mort le 22 juin 1933 en présentant les lésions mycosiques caractéristiques des reins et des poumons.

Lapin n. 20. — Poids au début: 2200 gr.; à la mort, 1870 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933.

Résultat: mort le 24 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins et des poumons.

Lapin n. 21. — Poids au début: 2230 gr.; à la mort, 1940 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933; inoculations du métal: 15, 17, 19, 21 juin 1933.

Résultat: mort le 25 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins et de rares nodules aux poumons.

Lapin n. 22. — Poids au début: 1990 gr.; à la mort, 1600 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933; inoculations du métal: 15, 17, 19 juin 1933.

Résultat: mort le 21 juin 1933 en présentant les lésions caractéristiques des reins et des poumons.

Lapin n. 23. — Poids au début: 2180 gr.; à la mort, 1800 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933; inoculations du métal: 18, 20, 22 juin 1933.

Résultat: mort le 24 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins et des pouomons.

Lapin n. 24. — Poids au début: 2200 gr.; à la mort, 1860 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933; inoculations du métal: 18, 20, 22, 24 juin 1933.

Résultat: mort le 26 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins diffuses, et de rares nodules aux poumons.

Métal employée: Nickel (clorure).

Lapin n. 25. — Poids au début: 2320 gr.; à la mort: 1900 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933.

Résultat: mort le 26 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins, des poumons et du foie.

Lapin n. 26. — Poids au début: 2030 gr.; à la mort, 1770 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933.

---

(1) Pour les sels métalliques, la dose de 0,5 ctgr. se rapporte au poids en métal.

Résultat: mort le 23 juin 1933 en présentant des lésions habituelles, mycosiques, des reins et des poumons.

Lapin n. 27. — Poids au début: 2180 gr.; à la mort, 1860 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933; inoculations du métal: 15, 17, 19, 21 juin 1933.

Résultat: mort le 22 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins et des poumons.

Lapin n. 28. — Poids au début: 2080 gr.; à la mort, 1760 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933; inoculations du métal: 15, 17, 19 juin 1933.

Résultat: mort le 21 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins et des poumons.

Lapin n. 29. — Poids au début: 2300 gr.; à la mort, 1980 gr. Inoculation des germes: 25 juin 1933; inoculations du métal: 18, 20, 22, 24 juin 1933.

Résultat: mort le 27 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins, des poumons et du foie.

Lapin n. 30. — Poids au début: 2200 gr.; à la mort, 1890 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933; inoculations du métal: 18, 20, 22 juin 1933.

Résultat: mort le 23 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins et des poumons.

Métal employée: Cobalt (chlorure).

Lapin n. 31. — Poids au début: 1970 gr.; à la mort, 1610 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933.

Résultat: mort le 21 juin 1933 en présentant les lésions caractéristiques.

Lapin n. 32. — Poids au début: 2120 gr.; a la mort, 1830 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933.

Résultat: mort le 22 juin 1933 en présentant les lésions mycosiques habituelles.

Lapin n. 33. — Poids au début: 2170 gr.; à la mort, 1890 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933; inoculations du métal: 15, 19, 21 juin 1933.

Résultat: mort le 23 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins et des poumons.

Lapin n. 34. — Poids au début: 1990 gr.; à la mort, 1700 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933; inoculations du métal: 15, 17, 19 juin 1933.

Résultat: mort le 20 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques des reins et des poumons.

LAPIN N. 35. — Poids au début: 2180 gr.; à la mort, 1890 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933; inoculations du métal: 18, 20, 22 juin 1933.

Résultat: mort le 24 juin 1933 en présentant les lésions mycosiques ordinaires.

LAPIN N. 36. — Poids au début: 2290 gr.; à la mort, 1970 gr. Inoculation des germes: 15 juin 1933; inoculations du métal: 18, 20, 22, 24 juin 1933.

Résultat: mort le 26 juin 1933 en présentant des lésions mycosiques diffuses des reins et de rares nodules aux poumons.

Le *mucor pusillus* a pu être isolé des lésions mycosique de ces 36 lapins.

CONCLUSIONS.

Le recherches *in vivo* sur le pouvoir thérapeutique du vert brillant, du violet de méthyle, du vert de malachite, du sulfate de cuivre, du chlorure de nickel et du chlorure de cobalt — matières colorantes et sels métalliques qui sont doués d'une bonne activité bactéricide *in vitro* — dans l'infection expérimentale du lapin provoquée par le *Mucor pusillus* ont démontré que ces substances ne possédent aucune action chimiothérapeutique.

Institut Sérothérapique de Milan – Laboratoires Scientifiques de la Direction.

SPINELLI A. et FAVIA N. – **Essai de réversion " in vitro " de la phase " R " à la phase " S " dans le groupe des " Brucelles ".**

La contribution la plus intéressante que l'étude des variations microbiennes peut apporter à nos connaissances sur l'épidémiologie des maladies infectieuses, est, sans doute, celle qui concerne le changement d'état d'un germe de la phase pathogène ou saprophytique aux phases respectivement opposées.

Il est connu que, dans la nature, ces variations se produisent très souvent sous l'action de conditions très différentes mais difficiles à contrôler, et l'on comprendra que l'attention d'un grand nombre d'auteurs se soit attachée a définir les conditions nécessaires pour que ces variations puissent être réalisées expérimentalement.

La majorité des savants est d'avis que la forme « S » (ce symbole

indique la forme qui correspond à l'état de virulence du germe) représente la phase instable de microbes, car elle montre une tendance à passer peu à peu à la phase « R », saprophytique ou de repos. Lorsqu'un germe s'est définitivement transformé à cet état de dégradation, plusieurs auteurs pensent que sa réversion vers la première phase est très difficile à obtenir *in vitro*.

Le passage, en effet, de la phase de virulence — à travers des phases intermédiaires (« SR ») — à la forme sopraphytique est assez facile, mais la transformation inverse n'est pas toujours possible: il est, en somme, difficile de passer d'une souche totalement avirulente et formée uniquement par des formes « R », à la souche originaire « S ».

Il n'est pas possible (à cause du grand nombre d'observations qu'il faudrait rapporter) et il nous semble que ce n'est pas le cas de résumer ici les nombreux travaux qui, pendant ces derniers temps, se sont succèdés, pour chaque espèce bactérienne, et qui ont contribué à démontrer la possibilité qu'ont les germes de varier du type « S » au type « R ».

Mais, au contraire, la contribution scientifique à l'appui de la réversion *in vitro* d'un germe, de la phase « R » à la phase « S », est très réduite.

Voici — en résumé — les expériences les plus importantes sur cette question si intéressante.

DAWSON (1), en cultivant des souches « R » de pneumocoques, dérivées d'un isolement unicellulaire, dans du bouillon contenant 10% de sérum spécifique anti-R (titre 1 : 6.400), a réussi, après 4 passages, à obtenir la transformation de la colonie « R » en colonie « S »; le germe recouvra aussi sa virulence et l'antigène capsulaire spécifique du type, qui n'était pas décelable dans la phase « R ».

SOULE (2), en se servant de la même technique, a obtenu des colonies du type « S » du bacille *Subtilis*.

PETROFF (3) affirme avoir obtenu des colonies « S » du B. C. G. en cultivant pendant 8 passages la colonie « R » de ce germe dans des terrains synthétiques liquides auxquels il ajoutait 10% de sérum de lapin vacciné plusieurs fois avec des colonies « R » du B. C. G.

SASANO et MEDLAR (4) auraient observé, qu'en cultivant le B. C. G. dans du liquide de Sauton au quel on avait ajouté 10% de sérum de lapin frais, le germe recouvrait sa virulence. Mais BOQUET (5) n'a pas confirmé ces expériences.

---

(1) DAWSON, *Journ. Exp. Méd.*, 1928, I, p. 577.
(2) SOULE, *Journ. Inf. Dis.*, 1928, XLII, 93.
(3) PETROFF, *Am. Rev. Tuberc.*, 1929, p. 9,; ibid., p. 279.
(4) SASANO et MEDLAR, *Am. Rev. Tuberc.*, 23, 1931, p. 215.
(5) BOQUET, *Ann. Inst. Pasteur*, 57, 1931, p. 117.

Koser et Styron (6) ont obtenu, pour le B. dysentérique Sonne, la réversion de la phase « R » à la phase « S » en passant, chaque jour, la souche en bouillon glucosé.

***

La connaissance de ces faits nous a poussés à voir s'il était possible d'obtenir, *in vitro*, pour le groupe des Brucelles, la variation de la phase « R » en phase « S » qu'on avait réussi à obtenir — comme il a été exposé plus haut — *in vitro*, pour certaines espèces bactériennes.

À propos de la transformation de la phase « S » des Brucelles, en phase « R », les travaux de Burnet (7), d'Izar (8), de Favilli (9), de Boncinelli (10), de Pampana (11) et de Spinelli (12) ont démontré qu'on peut y arriver facilement par des moyens différents et surtout en pratiquant plusieurs passages sur des milieux liquides ou bien en les traitant avec du sérum agglutinant homologue. Ce fait concorde avec ce que Hadley (13) a pu établir, c'est à dire qu'un germe dans sa phase « S » traité par un immun-sérum anti-S, tend à se transformer en phase « SR » ou bien même en phase « R ».Hadley affirme aussi — et, comme nous l'avons vu, cela fut contrôlé pour certaines espèces bactériennes — que les formes « R » traitées par un immun-sérum anti-R, ont tendance a reprendre les caractères de la phase « S ».

Nous nous sommes donc proposés de contrôler si cette affirmation pourrait aussi s'appliquer aux Brucelles dans la phase rugueuse qui, d'après Hadley, Zdrodowski (14) et Pampana, doivent être considérées comme identiques a *Br. Paramelitensis* et à *Br. Para-abortus*.

Pour nos recherches nous avons choisi quelques souches de *Br. Paramelitensis* et une *Br. Abortus* qui — d'après les réactions d'agglutination aspécifiques — se comportait comme une souche rugueuse, c'est à dire comme une souche *Para abortus*. Nous nous sommes servi de ces souches (*Br. Paramelitensis Lister*, *Arbib* et 509, et *Br. Para-abortus B1H*) pour vacciner de gros lapins avec des doses toujours plus fortes de germes, tués au début, puis vivants, ensuite, en arrivant à administrer chaque semaine — (la vaccination était répétée 10 fois) —, par voie intraveineuse, 4 cultures sur gélose mélangées, des quatre souches bactériennes en question.

---

(6) Koser et Styron, *Journ. Inf. Dis.*, 1930, V, 47, n. 6.
(7) Burnet, *Ann. Inst. Pasteur, Tunis*, 1925, p. 384.
(8) Izar, *Pathologica*, 1926, p. 175.
(9) Favilli, *Sperimentale*, IV, 1926, p. 395.
(10) Boncinelli, *Boll. Ist. Sierot.*, 1927, V.
(11) Pampana, *Ann. Ig.*, 1931, p. 768.
(12) Spinelli, *Ann. Ig.*, 1932.
(13) Hadley, *Journ. Inf. Dis.*, 1927.
(14) Zdrodowski, etc., *Ann. Inst. Pasteur*, 1930, p. 769.

Le sérum obtenu de cette façon agglutinait les *Paramelitensis Lister*, *Arbib* et 509 et la *Br. Para-abortus B1H* au titre de 1 : 400.

Nos souches « R » furent ensuite traitées par ce sérum.

Les autres qui se sont occupés de ce expériences — comme nous l'avons déjà fait remarquer-ont cultivé au cours de plusieurs passages le germe, dans la phase « R », en milieux liquides aux quels ils ajoutaient une certaine quantité de sérum homologue anti-R.

Notre sérum agglutinant ayant un titre relativement bas (on connait la grande difficulté qu'il y a d'obtenir des sérums antiparamélitensis à titres élevés) et étant donné que les dernières recherches sur la dissociation ont démontré que les milieux liquides favorisent la stabilisation de la phase « R » de Brucelle, nous avons cru bon de traiter nos souches en les cultivant sur gélose sêche et en faisant couler ensuite l'immun-sérum spécifique de phase sur les cultures en surface en voie de développement.

On versait donc, 12 heures environ après l'ensemencement sur la surface de la gélose bien sêche, de 15 à 20 gouttes de sérum agglutinant, et on laissait la culture dans l'étuve en position horizontale à fin que le sérum puisse couvrir toute la surface d'une façon homogène.

Après 3 ou 4 jours, on obtenait le développement très abondant d'une culture en couche, dont on prélevait une certaine quantité qui servait au passage sur un autre tube de gélose, en répétant la technique qu'à été décrite. De cette façon, on fait quatorze passages, en ajoutant aussi les sérums correspondants, pendant le même laps de temps de 60 jours. En même temps, les souches initiales étaient passées sur gélose ordinaire.

Après ce traitement, nous avons répété les essais d'agglutination sur les souches originaires et sur celles que l'on avait traitées par le sérum: les résultats sont résumés ci-dessous.

Agglutination des souches, avant et après les avoir traitées avec les sérums, par le sérum antiparamelitensis (titre 1 : 400).

	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1600
Paramelitensis Lister originale	+++	+++	+++	++	— — —	— — —
» *Arbib* idem	+++	+++	+++	+++	— — —	— — —
» 509 idem	+++	+++	+++	+++	— — —	— — —
Paraabortus BlH idem	+++	+++	+++	++—	— — —	— — —
Paramelitensis Lister précédemment traité avec le sérum	+++	+++	+++	+++	++—	— — —
» *Arbib* précédemment traité avec le sérum	+++	++++	+++	+++	+++	— — —
» 509 précédemment traité avec le sérum	+++	+++	+++	+++	+++	— — —
Paraabortus BlH précédemment traité avec le sérum	+++	+++	+++	+++	+ — —	— — —
Contrôle avec la *Br. melitensis* (St. 2)	+++	+——	— — —	— — —	— — —	— — —
Contrôle avec la *Br. Abortus* (Stazzi)	+++	+——	— — —	— — —	— — —	— — —

En même temps on vérifie la manière de se comporter des quatre souches originaires et de celles qui avaient été traitées par les sérums, au moyen d'un sérum antimelitensis (du titre de 1 : 6.400): nous avons constamment remarqué que les souches de la deuxième espèce, par rapport aux souches d'origine, voyaient diminuer leur agglutinabilité (*Paramel. Lister*, de 1 : 3.200 à 1 : 1.600; *paramel. Arbib*, de 1 : 1.600 à 1 : 800; *paramel.* 509, de 1 : 3.200 à 1 : 1.600: le titre de la *Br. para abor.*, 1 : 1.600, ne subit aucune variation).

Pour compléter ces recherches, nous avons fait des expériences d'agglutination aspécifique, qui ont toujours montré que la phase de nos souches n'avait subi aucune altération, même après les avoir traitées par le sérum.

La thermoagglutination, l'agglutination au sulfate de cuivre et celle par le réactif de MILLON (15), en effet, furent positives avec la même intensité, tant pour les souches d'origine que pour les autres.

De même l'agglutination aspécifique avec la tripaflavine (16) n'a donné aucune variation entre les souches originales et celles qu'on avait traitées avec le sérum, car toutes furent agglutinées.

Pour cette expérience, nous nous sommes servis de la méthode d'agglutination sur lames de verre en traitant, pour chaque souche, 100 colonies obtenues en les isolant sur plaques de gélose.

***

Pour résumer les résultats de ces expériences, nous pouvons affirmer qu'en traitant plusieurs fois 3 souches de *paramelitensis* et 1 souche de *para abortus* avec du sérum agglutinant spécifique de phase, nous avons obtenu, dans notre cas, l'augmentation de l'agglutinabilité des germes vis-à-vis de ce sérum, et, en même temps, la diminution de l'agglutinabilité vis-à-vis du sérum anti-melitensis. En ce qui concerne les agglutinations aspécifiques, on n'a observé aucune modification.

Nous pouvons donc conclure — contrairement à ce qui a été observé pour d'autres espèces bactériennes (diplocoque de FRAENKEL, *B. subtilis*, *B. C. G.*, B. dysentérique de SONNE) — que dans le groupe des Brucelles la phase « R », représentée par la *Br. paramelitensis* et par la *Br. para-abortus* soumise *in vitro* à un traitement par du sérum agglutinant spécifique homologue anti-R (traitement qui fut répété 14 fois dans un laps de temps de 60 jours environ) ne détermine dans la manière de se comporter des souches aucune alteration susceptible d'indiquer par des réactions

(15) voyez SPINELLI, l. c.
(16) ALESSANDRINI et SABATUCCI, *Ann. Igiene*, 1931, I.

agglutinantes spécifiques et aspécifiques, qu'une variation dans le sens « R » ⟶ « S » s'est produit.

Au contraire, la diminution de l'agglutinabilité vis-à-vis du sérum antimelitensis pourrait démontrer que ces souches ont acquis une séro-résistance plus prononcée vis-à-vis de l'immun-sérum anti-melitensis, fait qui est caractéristique de toutes les souches rugeuses des Brucelles.

Nos recherches démontrent donc que dans le groupe des Brucelles la forme « R », représentée par la *Br. paramelitensis* et par la *Br. para-abortus*, contrairement à ce qui a lieu pour d'autres espèces bactériennes, ne manifeste, à la suite du traitement par du serum anti-R, aucune tendance à la réversion vers la phase opposée « S ». Ce fait prouve que dans le groupe des Brucelles la *Br. paramelitensis* et la *Br. para abortus* représentent une phase qui, au moins *in vitro*, est douée d'une remarquable stabilité.

Institut de Pathologie Générale et Institut d'Hygiène de l'Université Royale de Rome.

VERDINA CARLO – **Recherches sur les Radiations Mitogénétiques du sang des tuberculeux.**

Parmi les problèmes biologiques qui retiennent actuellement l'attention des savants, celui des rayons mitogénétiques occupe sans doute une place prépondérante.

Gurwitsch en étudiant les facteurs de la division cellulaire, et en partant de l'hypothèse qu'il existe un facteur extérieur de nature oscillatoire, voulut se rendre compte si en mettant un tissu jeune, riche en cellules en caryokinèse, auprès d'un autre tissu également jeune, il se manifestait une influence de l'un sur l'autre.

En disposant une jeune racine d'oignon perpendiculairement au dessus d'une autre racine d'oignon à la distance de 3 millimètres, et en la laissant agir pendant quelques heures, il remarqua que la racine inférieure manifestait une plus grande activité; du fait de l'influence de la racine supérieure, les cellules se multipliaient beaucoup plus rapidement, ce qui n'arrivait pas pour celles voisines non influencées.

L'examen microscopique faisait remarquer que les cellules en mitose étaient ici de 20 a 100% plus nombreuses que celles des contrôles.

Gurwitsch répéta cette expérience plus de 200 fois, et obtint toujours le même résultat. Il imagina que l'une des racines dégageait un *quid* capable d'influencer l'activité caryocinétique de la racine inférieure, et appela le phénomène « induction mitogénétique ».

Le matériel qui détermine l'effet observé par GURWITSCH fut appelé « inducteur » et le matériel qui le révéle fut dénommé « détecteur ».

Comme inducteur, outre la racine d'oignon, beaucoup d'autres matériaux de différente nature peuvent être utilisés: une bouillie de ce végétal, du tissu embryonnaire, des plaques médullaires et l'encéphale des têtards, du sang de presque tous les animaux et aussi du sang humain (SALKIND, SIEBERT, PROTTI, GESENIUS) soit *in toto* soit hémolysé, des cultures de levures, ou bien de ferments lactiques, des muscles tétanisés, des boutéries (*Bac. tumefaciens*, d'après MAGROU, *Bac. coli* d'après BARON, et d'autres encore).

Le matériel qui peut servir comme détecteur est aussi très variable: outre le méristema radiculaire du végétal, on peut employer des cultures jeunes (de 8-15 heures) de levures dans lesquelles on détermine avec facilité le pourcentage des formes en gemmation (on se sert beaucoup de la *Nadsonia fulvescens* et aussi du *Saccharomyces elipsoideus*), des cultures bactériennes dont il est facile de compter les germes (*bacillus mesentericus*, *b. megaterium*, *b. piocianeus*, *b. lactis aerogenes* d'après SEWERTZOWA), l'épithéle corneal (ANIKIN).

Malgré leur grande précision, les méthodes biologiques se prêtent toujours à des erreurs d'interprétation et à des critiques; on pensa alors à se servir de détecteurs physiques qui sont, sans doute, plus objectifs. Je rappellerai ici, brièvement, l'effet de STEMPEL, l'effet photoélectrique, l'effet jonométrique, l'effet photographique.

Une méthode chimio-physique pour révéler les radiations d'un inducteur a été proposée, en 1929, par STEMPEL: elle se base sur les perturbations dans la formation de ce que l'on appelle les anneaux de LIESEGANG lorsqu'on laisse tomber une goutte d'une solution de nitrate d'argent sur une plaque de gélatine au bichromate de potassium.

L'effet STEMPEL fut érudié par MAXIA qui arriva a conclure que l'emploi du détecteur phisique (anneaux de LIESEGANG) peut servir à révéler l'existence de certaines radiations, parce qu'en réalité on observe aussi avec quelques unes de ces radiations, des modifications des anneaux chromogénétiques; mais ce détecteur peut présenter par rapport à sa sensibilité, des perturbations dues au milieu (lumière, température, humidité, anhydride carbonique) et n'est donc pas les mieux adapté pour les recherches sur les radiations mitogénétiques.

Mais la démontration photoélectrique du phénomène GURWITSCH est moins aléatoire et son interprétation plus régulière. C'est dans ce sens qu'a travaillé VACCARI, en partant de l'hypothèse que les rayons mitogènes fussent des radiations ultra-violettes, pensa à en déceler la présence en exposant des cellules photoélectriques très sensibles au potassium et au cadmium, à des inducteurs très actifs.

Bien qu'il se fut préparé à amplifier, au moyen d'ampoules thermojoniques, les courants qu'auraient pu se produire et qu'il eût recours aux dispositifs les plus délicats pour révéler la présence même des courants les plus faibles, il ne put obtenir de résultats positifs.

Schreiber et Friedrich arrivèrent aux mêmes conclusions: Rajewski, au contraire, en se servant d'un dispositif photoélectrique muni d'un amplificateur à triodes, aurait obtenu des résultats positifs. Cet auteur obtint la perception acoustique des radiations mitogénétiques par des chocs produits par le détachement d'électrons dans un tube de Geiger.

Les radiations de Geiger étant probablement de nature ultraviolette, il était logique de tâcher de les révéler au moyen d'un système ionométrique, étant donné aussi qu'en 1922 Petri avait déjà démontré que les bouillies de végétaux possédent une action ionisante. Vaccari tâcha de répéter cette expérience en se servant d'un électroscope à feuille d'aluminium et à échelle micrométrique, mais il ne put démontrer aucun phénomène d'ionisation.

Les résultats les plus brillants et les plus sûrs furent obtenus par l'impression photographique.

Gola aurait réussit à impressionner des plaques photographiques même à travers du quartz en se servant de sections de pommes de terre et en sensibilisant les plaques avec de l'huile minérale fluorescente.

Brunetti et Maxia purent impressionner une plaque très sensible en y superposant un récipient de quartz contenant de la bouillie de méristémas radiculaires vegetaux et en la changeant chaque heure pendant 50 heures environ.

Vaccari aussi, avec le même matériel, obtint une impression très nette sur des films particulièrement sensibles à la partie ultra violette du spectre, en conservant le matériel inducteur dans des capsulles de quartz.

Au fur et à mesure qu'augmentaient les recherches et les connaissances sur les rayons mitogénétiques, leur étude fut aussi introduite dans le champ de la pathologie; la manière de se comporter de ces radiations au cours des différents processus morbides est aussi d'un grand intérêt pour la clinique.

Anikin put démontrer que chez les animaux maintenus en avitaminose et chez ceux tenus longtemps à jeun, ce pouvoir s'atténue jusqu'à disparaître.

Casati en administrant à des grenouilles des fortes doses d'ergostérine irradiée et en provoquant ainsi une forte intoxication (ergostérisme), a constaté que le pouvoir radiant du sang disparaissait. Cet auteur a observé le même phénomène dans le sang des rats et des lapins traités par de l'ergostérine.

Protti a remarqué que le sang d'individus jeunes est doué d'un

pouvoir mitogène très prononcé et que ce pouvoir diminue avec l'âge et se réduit à des traces moindres dans le sang des personnes âgées; pendant la grossesse ce pouvoir augmenterait considérablement.

D'après les recherches de Salkind, Gesenius, Gurwitsch, le pouvoir d'irradiation du sang disparait pendant les anémies (anémie pernicieuse, anémies secondaires, etc.) et pendant les leucémies myélogènes; d'après Siebert aussi, pendant les cachexies les valeurs du pouvoir irradiant seraient toujours nulles.

Le sang des carcinomateux semble n'avoir aucun pouvoir mitogène et ce fait est curieux, car le tissu des carcinomes (où il se produit une prolifération très active) est un foyer très intense d'induction mitogène. Le sang du rat, 5 jours après avoir inoculé à cet animal du tissu de carcinome, perd son effet mitogène; tandis que les tissus des néoplasmes malins (carcinomes et sarcomes) peuvent agir comme inducteurs, ceux des néoplasmes bénignes (myomes) ne possèdent pas cette propriété.

Aucune communication n'existe, à ma connaissance, où l'on ait décrit une étude sistèmatique du pouvoir d'irradiation du sang de sujets atteints d'infection tuberculeuse.

Étant donné le grand intérêt de cette question, et ses rapports aussi avec des méthodes thérapeutiques particulières qui ont été conseillées, je me suis proposé d'étudier, par ces recherches la façon dont se comportent les radiations mitogènes, chez les sujèts atteints de tuberculose pulmonaire, en tenant surtout compte du rapport avec la forme de l'affection, avec les conditions trophiques générales et aussi avec les modifications de foyer résultant de leur évolution.

Recherches expérimentales.

Pour mes recherches je me suis servi, au total, de 70 malades, dont l'âge variait de 18 à 30 ans. Ces malades étaient soignées au Sanatorium et étaient, par conséquent, objet d'une observation continuelle. Chaque diagnostic fut donc fait après une période d'observation considérable et après avoir pratiqué toutes les recherches cliniques et biologiques indispensables pour une différenciation qualitative exacte: de même, les modifications cliniques qui se produisirent entre temps, furent contrôlées par les méthodes cliniques ordinaires.

Le sang *in toto*, rendu incoagulable par du citrate de soude, m'a servi comme inducteur, et une culture bactérienne, c'est-à-dire une suspension de *bacillus prodigiosus*, comme détecteur. J'ai choisi ce germe, parce que, étant donnée la technique dont je me suis servi, ses propriétés chromogènes me rendaient plus facile la numération des colonies.

Voici la technique que j'ai adoptée.

A) Préparation du détecteur.

Au moyen du fil de platine jé prélevais un peu de la couche bactérienne d'une culture de *bacillus prodigiosus* sur du gélose au malt, isolée depuis peu de temps et j'en pratiquais une suspension bien homogène dans 5 cc. de bouillon peptonisé. J'obtenais cette suspension en broyant lentement et très soigneusement dans un mortier d'agate et en ajoutant le bouillon petit à petit de façon à obtenir une dissociation totale des germes. Je prélevais ensuite 1 cc. de cette suspension et je la mélangeais, en agitant, avec 4 cc. de bouillon peptonisé, en obtenant aussi la suspension définitive.

Des recherches précédentes avec des suspensions de différentes densité, qui ensuite étaient ensemencées, m'avaient démontré que cette diluition etait la plus convenable, car on pouvait obtenir le développement après 12 heures d'incubation à température ordinaire, sur des plaques de gélose des colonies des bacilles se présentant bien isolées et en quantité pas trop abondante de façon à pouvoir être comptées exactement.

B) Préparation de l'inducteur.

Le sang était prélevé, stérilement, au pli du coude, (2-3 cc.) et versé rapidement dans une petite capsule enduite de paraffine et contenant quelques gouttes de citrate de soude à 5 %. Après avoir agité, j'en prélevais 0,5 cc. au moyen d'une pipette graduée, capillaire stérile et j'en versais successivement 3 gouttes sur 2 lames pour examen microscopique (25 × 25 mm.) l'un de quartz et l'autre de verre ordinaire.

C) Technique des expériences.

Pour ces recherches, j'ai monté un appareil formé par une petite plaque rectangulaire (8,5 × 3,5 cm.) en verre à laquelle j'avais appliqué, à la surface supérieure, en deux endroits à la même distance des bords, deux cercles hauts de 5 mm. et d'un diamètre de 22 mm. qui formaient donc deux petites chambres circulaires (18 × 4 mm.) ouvertes à la partie supérieure.

Sur ces deux supports circulaires j'appliquais les 2 petits verres carrés, l'un de verre et l'autre de quartz. J'introduisais ce dispositif dans une boîte de Petri stérile renversée, dont le fond était couvert par un disque en papier filtre imbibé, d'eau distillée stérile, de façon à former une chambre d'incubation humide.

Au moment de l'expérience, je versais sur l'une des surfaces de deux petits lames à examen microscopique stériles, au moyen de la pipette ca-

pillaire, 3 gouttes de sang; ensuite, après les avoir rapidement retournés je les posais sur leurs soutiens, préalablement introduits dans la boite de Petri, de façon à ce que chaque goutte correspondit au creux formé par le support. Sur la surface opposée à celle où se trouvait la goutte de sang, je faisais tomber, en me servant toujours d'une même pipette capillaire tarée, 3 gouttes de la suspension bacillaire.

Ensuite je fermais la boîte de Petri formant chambre d'incubation et je la maintenais, pendant 3 heures, à la température de 25°

Après cette période de temps toujours au moyen de la même pipette capillaire, je prélevais un peu de la suspension de bacilles influencée et j'en laissais tomber 2 gouttes sur une plaque de gélose. Pour répandre les germes sur une zône plus vaste je faisais couler la suspension en tenant la gelose verticale et en faisant tourner doucement sur elle-même la boîte de Petri. Ensuite je fermais les plaques et les laissais pendant 24 heures à température ordinaire (à 20° environ).

En dernier lieu je comptais les colonies qui s'étaient developpées, ce qui était facilité par leur couleur rouge caractéristique.

Pour diminuer les causes d'erreur, chaque expérience était faite en double, et la valeur définitive était la moyenne des deux épreuves.

1er Groupe d'expériences. — Ce premier groupe de recherches m'a servi pour étudier comment se comporte le pouvoir radiant du sang de sujets atteints de tuberculose pulmonaire, en tenant surtout compte du caractère prépondérant anatomo-pathologique de la forme en question.

On choisit 40 sujets, dont 20 atteints de formes fibreuses stabilisées et 20 porteurs de formes exsudatives ou bien ulcéreuses dont une partie en état de repos et l'autre partie en pleine évolution. Chez tous ces sujets, l'état général n'avait pas beaucoup souffert.

L'ensemble de ces recherches a démontré que le pouvoir radiant du sang se conserve, en général, pendant l'évolution de la tuberculose pulmonaire.

Les valeurs résultantes fournies par les différentes déterminaisons sont toutefois toujours inférieures à celles que l'on observe sur des organismes sains (+30 +50), ce qui m'a été démontré par des expériences précédentes.

Le contenu en rayons mitogénétiques du sang varie en rapport avec le caractère clinique et anatomo-pathologique différent des processus infiltratifs qui se manifestent.

Les valeurs radiantes sont, en effet, plus prononcées, dans les formes fibreuses stabilisées (de +10 à +22), tandis pu'elles diminuent jusqu'à presque disparaître pour les formes exsudatives ou ulcéreuses (de +10 à —1).

L'état de l'activité germinative des lésions a constantement une influence qui produit une diminution plus marquée du pouvoir radiant.

2ème Groupe d'expériences. — Cette deuxième série de recherches m'a servi à étudier, au moyen de déterminaisons faites en série sur le même sujet, les modifications du pouvoir radiant du sang selon l'évolution clinique du processus pulmonaire.

Les sujets observés furent au nombre de 30, dont 15 presentant des formes fibreuses tendant à devenir latentes et dont les conditions s'amélioraient progressivement, et 15 autres frappés de formes exsudatives à caractères évolutif et dont l'état empirait toujours.

Les déterminaisons furent pratiquées à des intervalles variables de 20 à 30 jours selon que les conditions des malades s'amélioraient ou bien devenaient pires.

En examinant l'ensemble des résultats obtenus, on observe que les variations cliniques, qui se manifestent pendant le processus tuberculeux, influencent la valeur du pouvoir radiant du sang.

Dans les formes pulmonaires en voie de stabilisation en tendant à devenir latentes et qu'accompagne une amélioration progressive du trophisme général, on a une tendance à l'augmentation de la teneur des radiations mitogénétiques du sang, en arrivant à des valeurs qui se maintiennent pourtant toujours au dessous des moyennes déterminées sur des sujets sains.

Dans les formes à caractère évolutif, et germinatif, dont les conditions générales tendent à devenir pires, on remarque que ces radiations diminuent petit à petit et arrivent même a disparaitre complètement.

Il semble donc qu'il existe une relation entre le pouvoir radiant du sang d'un côté et l'évolution clinique ainsi que les conditions générales du trophisme dà l'autre.

Je m'arrêterai à ces conclusions générales et n'affirmerai rien de plus, car il n'est pas prudent de s'attacher rigoureusement aux valeurs trouvées, un phénomène biologique n'étant pas particulierment adapté à la mesure d'un phènoméne physique.

Conclusions.

Chez les sujets portant des lésions pulmonaires de nature tuberculeuse, le pouvoir radiant du sang persiste, mais sa valeur diminue par rapport à la valeur moyenne observée chez des sujets sains.

En étudiant la quantité des radiations mitogénétiques en rapport avec les caractères cliniques et anatomo-pathologiques différents des processus spécifiques en évolution, on remarque qu'il existe un parallélisme réciproque, les valeurs radiantes étant plus hautes pour les formes fibreuses, tandis que pour les formes exudatives ou ulcéreuses elles diminuent jusqu'à disparaître.

L'état d'activité du foyer a une action plus prononcée que dans le cas précédent se dimostrant avec une diminution plus évidente du pouvoir radiant.

En pratiquant des déterminations en série de l'activité radiante du sang sur le même sujet pendant l'évolution du processus morbide, on peut établir qu'il existe, d'une façon assez sensible, un certain rapport entre les deux données; on a une diminution progressive dans les cas qui évoluent en empirant, ce qui altère aussi le trophisme général, et une augmentation pour les cas tendant à s'améliorer et à prendre la forme chronique.

On ne peut résoudre, à l'état actuel de nos connaissances, la question de préciser si ces variations de la teneur du sang en radiations mitogénétiques sont l'expression spécifique directe du processus tuberculeux, ou bien si elles dépendent des modifications des conditions générales du trophisme.

D'autres recherches en cours appuyées en rapport sur la contribution expérimentale d'autres auteurs, concernant différents états pathologiques et expérimentaux, pourront éclairer ce problème.

Institut Climatique C. R. I. « Eremo di Lanzo ».

GUARDABASSI M. – **Les premiers cas de Brucellose dans la ville de Pérouse.**

Malgré l'abondance du bétail de race bovine et ovine et les mauvaises conditions d'hygiène des écuries et des habitations agricoles de la partie haute des collines, l'Ombrie est, parmi les régions italiennes, au nombre de celles les moins frappées par la brucellose humaine.

De 1925 à 1931, les statistiques ne portent que 31 cas contrôlés; les territoires plus frappés sont ceux de la partie supérieure de la vallée du Tibre, où (à Città di Castello), même dernièrement, CALISTI en a observé.

Des enquêtes faites sur place m'ont appris que dans la ville de Pérouse on n'avait jamais observé, jusqu'à ce jour, de cas de fièvre ondulante.

Les cas que je décris brièvement ci-dessous, servent à démontrer une fois de plus, la facilité avec la quelle l'infection peut se répendre dans les lieux non contaminés.

1er CAS. — Rig. Giovanni, agé de 31 ans, marié avec enfants, né à Pérouse et y demeurant depuis 7 ans, occupé à l'abattoir municipal de cette ville, entre à la Clinique le 11 Mars dernier; les antècedents person-

nels et de famille du sujet n'offrent rien d'intéressant. Vers la moitié du mois de février, il fut atteint de fièvre dont il souffrit pendant une semaine; une fois surpieds, il se rendit au travail, mais il remarqua une asthénie très prononcée et le 3 mars il fut à nouveau atteint de fièvre plus forte encore qu'au cours de l'accès précédent.

Objectivement on remarque anémie, sensorium libre, langue saburrale mais humide, infiltration du sommet gauche, tuméfaction de la rate et du foie. Ex. de urines, négatif. — Widal négative trois fois. — Ex. du sang, R. W., Ex. des excréta, 2 hémocultures: négatifs.

Pendant les dix premiers jours de la maladie, la temperature fut du type intérmittent et fortement rémittente, arrivant jusqu'à 40°. Ensuite, la fièvre manifesta une tendence à diminuer, et pendant environ une quinzaine de jours, elle ne dépassa pas 37,5°.

Au douzième jour on pratiqua une ponction de la rate; l'ensemencement du materiel prelevé en petits ballons de bouillon glucosé permit de constater 7 jours après un trouble du milieu.

Ce trouble était dû au développement d'un coccus très menu, gram-négatif, immobile, mais doué de mouvements Browniens très rapides, isolé, mais quelques fois aussi groupé par deux élements ou bien en courtes chaines. Sur gélose simple ou glycèrinée, après 6 jours, il donnait des colonies isolée, ponctiformes, d'aspects nacré. L'ensemencement fait par piqûre en gélose produisait le développement du germe dans la partie haute du trajet d'ensemencement, après un laps de temps de 12 jours. En gélatine, le résultat était le même, sans la liquéfier.

L'épreuve bactériostatique d'Huddelson, sur milieu de Stafseth, donna les résultats suivants: 5 jours développement sur les plaques à la fuchsine alcaline 1 : 25.000; au violet de méthyle 1 : 100.000; à la pyronine 1 : 200.000. Aucun développement sur les plaques à la thionine.

Les cultures du germe isolé, toujours sur milieu de Stafseth, produisaient de l'hydrogène sulfuré (le papier à l'acétate de plombs devenait noir) pendant 2 jours à peu près. Le sérum du malade agglutinait le germe à une dilution de 1 : 4.000.

Après la période de rémission, la température augmenta de nouveau, toujours avec les mêmes caractéristiques pendant 15 jours à peu près. Le traitement par l'auto-vaccin, commencé par des injections de 50 millions de germes, et continué avec des doses toujours plus fortes réussit à vaincre les accès de fièvre, et les conditions générales du malade s'améliorèrent beaucoup. Deux mois après qu'il était sorti de la Clinique, j'ai revu le sujet totalement rétabli.

À cette même époque, deux autres cas semblables furent observés à l'Institut de Pathologie Médicale et seront décrits à part avec tous les détails; je ne ferai que rappeler ici qu'il s'agissait de deux bouchers nés

et demeurants à Pérouse sans aucun antècedent familiar ni personal digne de remarques. Tous les deux, vers la fin du mois de février dernier, se mirent au lit avec une forte fièvre, du type intermittent, qui dura pendant quinze jours à peu près, et manifesta ensuite tendance à tomber: tous les deux au commencement d'une nouvelle période fébrile, furent hospitalisés à l'Institut de Pathologie.

Voici, en résumé, les symptômes que présentaient les deux malades: état d'anémie, signes d'infiltration de l'un des sommets, tuméfaction de la rate. Tous les deux avaient la langue saburrale mais humide, le sensorium était totalement libre, l'appétit assez bien conservé.

Pour un des cas, les essais faits dans le but d'isoler des germes par une hémo-culture ou bien par une ponction splénique, restèrent sans résultats; mais le sérum de ce malade, inactif vers les souches typhiques et paratyphiques, agglutina à 1 : 2.000 le germe isolé du premier malade. Au moyen d'une ponction splénique, on isola du deuxième sujet un microorganisme qui présenta les mêmes caractéristiques du germe que j'avais isolé prècèdemment.

Il n'y a aucun doute que nous nous trouvions en présence d'un foyer de Brucellose. Les caractères du germe isolé sont les mêmes que ceux de la *Br. abortus bovis*, ce qui s'explique par la profession des 3 sujets (bouchers). Le cas que nous avons décrits sont ceux qui ont été directement observés, mais il est probable que pendant cette même période de temps, d'autres se sont manifestes à Pérouse. Des collègues ont en effet signalé des cas qui furent interprétés comme des affections typhoïdes, mais dont la courbe des températures et les autres symptômes (absence de l'aspect typhique, conservation de l'appétit, langue légèrement saburrale et humide, etc.) rappellent l'infection par Brucella.

Je suis entrain de faire une enquête plus approfondie sur cette question.

Institut de Clinique Médicale de l'Université Royale de Pérouse.

CORELLI FERDINANDO – **Observations bactériologiques et immunitaires sur les endocardites.** (Note préliminaire).

Les observations dur des cultures et les études sérologiques comparatives sur les streptocoques, dont la technique est devenue de pratique courante, dans notre laboratoire par suite des recherches sur les infections focales, pourraient servir à éclairer certains points obscurs sur l'infection chronique à *streptococcus viridans* « sepsis lente, endocarditis lenta ».

Dans cette intention, j'ai examiné quatre malades atteints d'*endo-*

cardite lente que j'ai pu tenir longtemps en observation, tout en cultivant plusieurs fois les streptocoques provenant non seulement du sang, mais aussi des amygdales et des urines. J'ai pu obtenir aussi le sang de deux autres malades atteints d'endocardite lente et habitants loin de Rome.

Après avoir prélevé 20 cc. de sang à la seringue, on en mettait à part 5 cc. pour les recherches sérologiques; 2 à 3 cc. étaient mis dans un matras de 150 cc. de bouillon glucosé à 1%; 7 à 8 cc. étaient ensemencés dans un matras avec 50 cc. de bouillon liquoïde à 2% (solution liquoïde à 0,5%).

Avec le restant mélangé avec du liquoïde (2 cc. à 0,5%) ou de la novirudine (1 cc. à 2% en solution de NaCl à 0,85%) on ensemençait des plaques de gélose pour déterminer aussi le nombre des germes contenus dans le sang, tout en contrôlant en même temps l'activité sur l'hémoglobine. Quelquefois, on fit aussi des l'émocultures, avec de très bons résultats, en gélose cerveau et bouillon cerveau, en ensemencant le sang soit pur, soit avec de la novirudine. L'usage de ces substances anticomplémentaires permet d'obtenir des résultats positifs, même dans les cas où par suite d'un léger pouvoir bactéricide physiologique restant contre le *streptococcus viridans*, la culture aurait pu ne pas réussir. Le fait se vérifie quelquefois tant pour l'endocardite lente que pour d'autres infections (voir les travaux de LUSENA, *Bollet. Ist. Sierot. Milan.*, fasc. VIII-IX, 1929; DE ANTONI e CARTOLARI, *Bollett. Ist. Sierot. Milan.*, 1933; BATTISTINI, *Giornale di Clinica Medica*, fasc. XII, 1932).

Toutefois, dans les quatre cas étudiés par moi, le streptocoque fut toujours trouvé dans les cultures répétés plusieurs fois, même dans des milieux sans substance anticomplémentaire (jusqu'à 7 fois chez le même malade). C'est ce qui arrive lorsque le pouvoir bactéricide contre l'agent pathogène est réduit ou a disparu (LUSENA); parallèlement chez ces quatre malades, les agglutinines avaient, comme nous le verrons, un titre très élevé. Le sang des deux malades très éloignés de Rome fut apporté au laboratoire après avoir été mélargé au moment du prélèvement avec de la novirudine, ce qui facilite la pratique des hémocultures à distance.

Un de ces échantillons de sang venait en particulier d'une distance considérable; exactement de Ventimille. Aussitôt après l'isolement le *streptococcus viridans* (étant donné que des six malades on avait toujours isolé ce type de germe) était ensemencé dans un matras de bouillon simple. Mieux que le bouillon glucosé il convient d'employer le bouillon simple pour avoir l'antigène puisque le mélange glycérosodique qui en résulte est ainsi plus stable et plus homogène pour la préparation d'un antigène avec lequel on peut faire, à tout moment, des épreuves sérologiques et immunitaires.

Pour la préparation de l'antigène, il ne convient pas d'employer la culture en bouillon provenant directement du malade. Outre que celle-ci contient du sang, dans la plupart des cas elle n'est pas homogène, mais plus ou moins agglutinée; il faut employer celle obtenue par un deuxième passage.

La culture jeune en bouillon ainsi obtenue est centrifugée une vingtaine de minutes; le sédiment, recueilli dans quelques cc. de mélange glycérosodique (glycerine 2 parties + 1 partie de solut. NaCl 25%), constitue un antigène qui se conserve stable (technique employée pour toutes les recherches sur les infections focales). Avec une partie du sédiment, on prépare aussi des mélanges de conservation — mélange de conservation avec macération de viande — ou bien, d'après le procédé en usage dans notre laboratoire, en recouvrant tout simplement le sédiment avec un peu d'huile de paraffine stérile.

Tout sérum a été, avant tout, essayé avec son propre germe provenant d'une hémoculture et on a vu constamment un fort pouvoir agglutinant:

le sérum	*Scabitti*	agglutinait	son propre	germe	au	titre	de	12.800
»	*Costanzi*	»	»	»	»	»		6.400
»	*Laurenti*	»	»	»	»	»		1.600/800
»	*Ventimiglia*	»	»	»	»	»		6.400
»	*Tullio*	»	»	»	»	»		640
»	*Franchi*	»	»	»	»	»		200

Ce fait est d'un très grand intérêt. L'épreuve d'agglutination avec les streptocoques viridans par les sérums des malades correspondants n'est pas fréquemment mentionnée dans la bibliographie médicale et n'est pas d'usage commun; on ne trouve que quelques rares allusions à des tentatives, pas toujours réussies, parce qu'elles ont été exécutées directement avec la culture initiale en bouillon, ou pour d'autres raisons techniques. D'ailleurs l'opinion que les streptocoques ne se prêtent pas aux épreuves sérologiques est inexacte parce que en prenant les précautions nécessaires, les agglutinations (comme d'ailleurs la fixation du complément) réussissent presque toujours très bien. (Pour la technique voir le travail de LUSENA, *Bollettino Sieroterapico*, ottobre 1931). Dans la littérature médicale on ne trouve pas des renseignement précis sur les rapports immunitaires entre les malades atteints de « sepsis lenta » et les streptocoques qui la provoquent.

J'ai remarqué en outre que le sérum d'un malade avec E. L. agglutine le streptocoque cultivé en même temps que la prise du sérum, *mais il agglutine aussi les streptocoques cultivé dans les mois successifs ou antécédents* à des titres parfois égaux parfois différents du precedent.

Depuis les premières observations d'agglutination à titres élevés publiées par LUSENA en 1931, cet auteur, n'a jamais manqué de faire

l'épreuve chaque fois qu'il obtenait une hémoculture positive. Les six cas que j'ai étudiés personnellement finissent de démontrer qu'un titre en agglutinines (plus ou moins élevé, quelquefois excessivement élevé), chez un malade d'endocardite lente est un fact presque constant. Ce fait n'est pas sans importance, à divers points de vue, mais avant tout parceque la diminution ou la disparition du pouvoir bactéricide qui se vérifie à la suite de la formation de nombreux anticorps constitue, d'après LUSENA, la base humorale de l'hyperréceptivité, et pourrait, avec cette hypothèse, expliquer aussi la pathogénie de cette infection chronique: sepsis cronica, endocarditis lenta.

En attendant nous ne devons pas oublier les observations de quelques auteurs: BIELING a vu que chez les chevaux producteurs de sérum, en voie d'immunisation on remarque assez fréquemment la présence d'endocardite et de phénoménes articulaires. KINSELLA et WREIGHT ont vu que chez des animaux partiellement immunisés l'endocardite bactérienne se produit plus facilment. WADSWORT a décrit une forme d'endocardite lente (endocarditis subacuta bacterica) à pneumocoque chez des animaux fortement immunisés vis-a-vis du pneumocoque. Récemment D'ANTONA (*Minerva Medica*, n. 10, 1933) à publié d'intéressantes observations obtenues par hasard sur un cheval, puis expérimentalement sur des lapins. Ces animaux fortement immunisés vis-à-vis des entérocoques par des inyections d'entérocoques vivants étaient subjets à septicemie lente, avec localisations endocardiques. Quoique ces observations d'hyperréceptivité ne soient pas accompagnés par des observations sur l'abondance en anticorps et sur la chute éventuelle du pouvoir bactéricide, il est très probable que ces éléments ont joué un rôle important du phénomène.

Comme l'origine de la *sepsis lenta* avec endocardite à *Streptoccus viridans* n'est rien moins que claire, il me parut opportun de comparer au point de vue sérologique le germe isolé du sang et celui isolé des *foci* éventuellement trouvés chez le malade. La chose était facile pour les 4 malades que j'ai pu observer directement, car ils étaient habituellement porteus de *lésions amygdaliennes* (amygdales hyperthrophiées dures, à cryptes, avec du pus à la pression). Deux de ces malades avaient suffert de rheumatisme articulaire aigu avec amygdalite, et les deux autres avaient eu *des attaques réitérées d'amygdalites sans rhumatisme.* Comme d'habitude le matériel provenant du prélèvement tonsillaire était introduit dans des tubes de bouillon cerveau préalablement portés à l'ébullition, puis paraffinés après l'ensemencement. Le résultat a été, en effet, très intéressant puisque *le sérum du malade a agglutiné* aussi dans chacun de ces quatre cas, *le germe provenant des amygdales.* Bien plus, le germe provenant des amygdales était agglutiné quelquefois *à un*

titre plus élevé que celui provenant du sang en quelques prélèvements. P. ex. dans le cas LAURENTI au premier prélèvement au début de la maladie, le streptocoque provenant d'hémoculture était agglutiné jusqu'à 800 par le sérum du patient même, tandis que le streptocoque provenant des amygdales était agglutiné jusqu'à 12.000. Dans le cas FRANCHI le streptocoque provenant d'hémoculture était agglutiné à 200, tandis que celui provenant des amygdales était agglutiné a 800 par le sérum du patient même. Mais ce n'est pas toujours ainsi parce qu'en d'autres cas et dans les diverses périodes de la maladie le streptocoque provenant des amygdales pouvait être agglutiné à un titre plus bas que celui provenant du sang, par le sérum du patient même obtenu aux prèlévements initiels ou bien aux prélèvements successifs. Du fait que nous trouvons ici dans un champ d'agglutinations à titre très élevé (jusqu'à 1 : 12.000) et que d'autre part les germes en question se montraient insensibles non seulement vis-à-vis des sérums normaux ou de fébricitants pour diverses affections, vis-à-vis du sérum d'une malade d'infection *aigue* provenant d'un streptocoque, et guérie ensuite par injection de sérum antistreptococcique déalbuminisé, mais aussi insensibles vis-à-vis de sérum d' individus fortement immunisés contre d'autres streptocoques (ne provenant pas d'endocardites chroniques), il est juste de retenir que le malade a réagi fortement avec une intensité égale vi-à-vis des deux germes. Cette constatation nous amène à supposer *que ces deux germes ne sont qu'un seul*, en faisant abstraction, pour le moment, de l'opportunité de considérer l'amygdale comme porte d'entrée ou comme porte de sortie du germe (sur ce point, je penche pour la première hypothèse sur la base d'autres de mes recherches).

La comparaison sérologique elle-même, entre le *streptococcus viridans* isolé du sang et de l'amygdale de mes malades d'endocardite lente a donné des résultats d'autant plus intéressants, que la littérature médicale ne signale pas (à ma connaissance, du moins) l'unité ou la multiplicité sérologiques des streptocoques comme agents de l'endocardite lente. Il y a là au contraire, un problème intéressant non seulement d'un point de vue biologique, mais aussi du côté pratique; il serait très avantageux de diagnostiquer les cas douteux d'endocardite lente par des épreuves d'agglutination lorsque l'hémoculture n'a pas réussi.

Dans le travail cité ci-dessus, LUSENA déclare que plusieurs streptocoques *viridans* isolés du sang dans l'endocardite lente peuvent différer entre eux sérologiquement, et il le déduit d'après l'examen de deux germes isolés par lui. En trois de mes cas personnels j'ai vu comment le sérum d'un malade agglutinait à un titre beaucoup haut (parfois même égal à son propre germe) quelqu'un des streptocoques soit provenant du sang soit

des amygdales des autres malades d'endocardite lente. Je pense qu'on ne pourra avoir la solution complete du problème qu'après avoir examiné un grand nombre de germes et leurs sérums correspondants; on reconnaîtra peut-êutre alors dans ces germes un certain nombre de groupes, ainsi qu'il a déjà été démontré pour le pneumocoque, le méningocoque, etc.

Mes six observations, ajoutées aux 4 autres, publiées ou non, de LUSENA, toutes concordantes, font présumer que ces malades présentent avec une grande régularité *des anticorps vis-à-vis de leur propre germe* non seulement isolé du sang, mais également, comme maintenant on vient de le voir, isolés des « foci » (dans notre cas, des amygdales). Il est vraiment à souhaiter que les limites exactes de cette régularité des anticorps homologues, soient déterminées grâce à un plus grand nombre d'observations. En effect, l'utilité de cette épreuve est évidente si l'on réfléchit combien fréquemment en présence d'une hémoculture positive de *Str. viridans* on est embarassé, en dehors de l'examen clinique, pour juger s'il s'agit d'une septicémie définitivement installée et mortelle « sepsis lente », ou bien si elle ne représente qu'une *poussée bactériémique passaggére* résultant de poussées inflammatoires différentes et transitoires et n'ayant pas en tout cas une grave importance. L'intérêt est avant tout de pronostic, qu'il s'agisse de malades déjà atteints antérieurement de lésions valvulaires, ou de sujets au coeur parfaitement sain. Il est probable que dans le cas d'une poussée bactériémique passagère, il ne devrait pas y avoir d'agglutinines ou en avoir très peu: il est probable aussi qu'en ces cas, comme quelque fois dans les sepsis aiguës, le sérum antistreptococcique concentré peut être utile, tandis que dans la sepsis lente il n'a aucun effet.

Chez les quatres malades qu'on put tenir en observation, on exécuta aussi des intradermoréactions; sur chacun avec les streptocoques provenant de leur propre sang et de leurs propres amygdales et avec d'autres souches, (endocardite lente ou non) puis avec les filtrats de ces germes; ces épreuves furent toujours négatives.

En raison des incertitudes en présence desquelles nous nous trouvons encore en ce qui concerne les rapports entre l'endocardite lente et l'endocardite rhumatismale, dont la nature est discutée, j'ai voulu voir si dans ce cas des épreuves sérologiques pouvaient apporter un peu de lumière.

Chacun des six sérums fortement agglutinants pour le *Strept. viridans* corrispondant a été essayé vis-à-vis des streptocoques isolés des amygdales de rhumatisants, rhumatisants avec endocardite, non rhumatisants (ulcères gastriques, cholécystites, néphrites, etc.). D'autre part, les germes des six endocardites lentes ont été mis en contact avec les sérum des malades respectifs atteints de formes rhumatismales et non

rhumatismales. On a vu que les sérum des malades atteints d'endocardite lente agglutinent dans quelques cas, souvent à des titres faibles mais significatifs (100-200), les germes provenant de rhumatisants et spécialement de rhumatisants avec endocardite; ils n'agglutinent pas ceux de provenance différente (ulcéres gastriques, néphrites, cholécystites).

D'ailleurs quelques uns des sérums de malades rhumatisants, spécialement s'ils sont atteints d'endocardite, *agglutinent à un titre bas* (50-100) *les germes isolés de leurs propres amygdales* et de quelques autres rhumatisants, ainsi que les germes *provenant de sujets à endocardite lente.* Ces sérums n'agglutinent à aucun titre les germes ayant une autre provenance.

Ces premières recherches sérologiques témoigneraient donc en faveur d'un certain rapport entre l'endocardite lente et les formes rhumatismales.

Avec les streptocoques provenant des hémocultures et des amygdales j'ai injecté des lapins par voie intraveineuse, sans pouvoir cependant reconnaître à l'autopsie un special et bien net tropisme.

Même en provoquant un *focus* par ces streptocoques je n'ai pas reconu d'altérations macroscopiques ayant une spéciale importance pour l'endocardite lente.

On a fait aussi des épreuves sérologiques croisées avec le streptocoque provenant des hémocultures et celui provenant des amygdales du même patient. Tandi que le sérum du malade d'endocardite lente les agglutine d'habitude tous les deux, comme nous venons de le voir, le sérum « immune » obtenu avec l'un d'eux n'agglutine pas l'autre ou l'agglutine très peu (50-80) et n'agglutine pas les streptocoques provenant d'autres cas d'endocardite lente.

Ce resultat, qui parraîtrait etrange, peut être expliqué en admettant, aussi selon des recherches faites par notre école, qu'avec le passage du *focus* dans le sang le germe subit des modifications sérologiques.

En outre, l'intérêt de ces recherches réside dans *la présence d'un foyer infectieux « focus »*, constitué dans la plupart des cas par une amygdalite d'où partiraient pour entrer dans la circularion les germes qui dans notre cas sont des streptocoques, mais pourraient aussi être des pneumocoques on d'autres germes. Ils provoqueraient ainsi, à la longue, la formation d'une grande quantité d'anticorps avec la diminution ou la chute du pouvoir bactéricide (Lusena) et l'on aurait ainsi la sepsis lente, chronique, qui pourrait être ensuite maintenue aussi par des localisations secondaires, telles que la localisation endocardique. Les résultats de ces recherches augmentent l'importance qu'un état d'hyperimmunité aurait dans la pathogénie de la sepsis lente. Ils appuyent aussi l'indication de la destruction du focus c'est-à-dire de la tonsillectomie, chez les rhumatisants spécialement chez ceux atteints d'endocardite et chez ceux atteinte d'endocardite, même sans rhumatisme, avec des poussées amygdaliennes

récidivantes (l'intervention doit être faite comme mesure prophylactique pour éviter le développement d'un sepsis lente, ou au moins dés le début de celle-ci (debut qui nous échappe probablement). L'opération ne doit pas être considérée comme traitement curatif lorsque l'infection est déclairée, car, comme on le sait, elle devient inutile.

Resumé et Conclusions.

L'auteur a étudié 6 cas d'endocardite lente constatant avant tout que chacun des six streptocoques était régulièrement agglutiné à un titre élevé, quelquefois très élevé, par le sérum du malade dont il avait été isolé.

Chez 4 malades de Rome, où l'isolement du *streptococcus viridans* fut possible des amygdales mêmes, on vit que le sérum du malade agglutinait aussi ce germe et, dans deux cas à un titre supérieur à ceux provenant de l'hémoculture; cette constatation est en faveur de l'identité des deux germes. Les intradermoréactions exécutées dans tous ces cas avec les streptocoques provenant du sang et des amygdales des malades eux-mêmes et d'autres sujets ont donné un résultat négatif.

Quelques sérums immuns agglutinaient, même fortement, d'autres germes provenant d'endocardite lente, ce qui fait supposer même parmi les treptocoques *viridans* l'existence de groupes que seul l'examen d'un grand nombre de souches pourra évidemment confirmer ou non. Il est possible que les épreuves sérologiques permettent de différencier la sepsis lente à streptocoque des bactériemies transitoires des mêmes germes. Les résultats d'un grand nombre d'essais croisés d'agglutination avec des streptocoques *viridans* provenant d'endocardite lente (sang et amygdales), des amygdales de rhumatisants, de rhumatisants atteints d'endocardite et de non rhumatisants, parlent plutôt en faveur d'une affinité étiologique entre l'endocardite lente et les formes rhumatismales. En outre, dans leur ensemble ces recherches démontrent l'importance que les conditions immunitaires du patient ont dans la pathogenie de la sepsis lente et elles sont en faveur de la tonsillectomie (et en général de la suppresion du focus) chez les rhumatisants, spécialement s'ils sont aussi atteints d'endocardite, et chez les sujets à endocardite sans rhumatisme mais ayant de processus récurrents, amygdalites récidivantes; il s'agit là d'une intervention prophylactique pour éviter l'évolution possible d'une endocardite lente.

Institut de clinique médicale de la Royale Université de Rome.

CORELLI F. – **Neurotropisme expérimental des streptocoques.** Note préliminaire.

Dans l'ensemble des études effectuées à notre Institut, sur les infections focales, on distingue un groupe de recherches destinées à demontrer l'existence ou la possibilité de tropismes électifs des streptocoques, en essayant de les créer expérimentelement.

Dans ce but des recherches ont été conduites, dont une partie est déjà publiée et dont l'autre est en train de l'être, au sujet du tropisme vis-à-vis des articulations, de la peau, des voies biliaires, de l'appendice, des yeux. Quelques unes ont abouti à des résultats positifs; d'autres non.

Ce n'est pas le moment d'exposer en détail les données précédentes sur les tropismes expérimentaux.

Je rappelle seulement que les tentatives des auteurs précédents pour conférer aux germes des électivités en les repiquant habituellement dans un milieux contenant les tissus vis-à-vis desquels on désire obtenir ce resultat, et parfois même au moyen de passages *in vivo*, ont donné le plus souvent, des résultats bien médiocres. On a obtenu des électivités reconnaissables seulement bactériologiquement, en employant des plaques avec bouillie des divers organes de l'animal infecté et en rencontrant parfois des différences numériques, le plus souvent minimes dans le nombre de colonies. Parfois aussi, au point de vue anatomo-pathologique on a pu reconnaître quelques manifestations, généralement peu prononcées, de localisation.

Le prof. LUSENA, m'a chargé de faire des expériences ayant pour but de conférer aux streptocoques un tropisme vis-à-vis du système nerveux et les résultats obtenus ont été complètement positifs, à tous les points de vue. La première expérience a eu lieu au printemps et en été 1932, en partant d'un streptocoque *viridans* isolé des amygdales d'un patient atteint de rhumatisme articulaire aigu avec endocardite mitrale, streptocoque doné d'un remarquable pouvoir arthrophile chez les lapins. Avec ce germe (appélé strept. 51) ont été faits, en premier lieu des essais d'orientation, soit pour choisir la zone cérébrale la plus apte pour les injections, soit pour trouver les doses utiles, c'est-à-dire celles qui injectées par voie intracérébrale au lapin, le laissent vivre quelques jours en permettant au germe de rester quelque temps dans le tissu nerveux. Après ces essais, on a reconnu l'opportunité d'injecter, par voi endocérébrale 0,10 à 0,15 cc. d'un bouillon de culture jeune, de 12 à 15 heures. Les injections étaient faites avec une aiguille très fine, non pas en trépanant mais à travers un petit trou pratiqué avec un poinçon convenable (armé d'une pointe semblable à celle des phonographes), dans la moitié postérieure de

l'hémisphère droit, à peu près à un centimètre en avant de la naissance du pavillon de l'oreille et à un demi centimètre de la ligne médiane. Les cultures étaient toujours préparées dans des tubes bouillon-cervelle, bouillis puis parafinés.

Comme quelquefois les lapins réussissaient à vaincre l'infection de sorte qu'après quatre ou cinq jours leur cerveau était stérile, on jugea opportun de ne jamais attendre plus de deux ou trois jours pour faire le prélèvement qui peut être fait soit en tuant le lapin, soit sur un lapin vivant, à travers le trou habituel. Après avoir fait six passages intracraniens, on commença l'expérience proprement dite. C'est-à-dire que la culture extraite du cerveau d'un lapin était non seulement passée comme à l'ordinaire, dans le cerveau du lapin suivant, mais aussi injectée par voie intraveineuse à deux autres animaux (à peu près à la dose de 3 cmc. à des lapins d'environ 3 Kgr.).

Pendant une vingtaine de passages directs de cerveau à cerveau, le germe ne parut pas se modifier sensiblement au point de vue biologique; on notait seulement une certaine diminution dans l'arthrotropisme, qui sembla perdu après le 20ème passage.

Arrivés au 30ème passage, sans voir aucun résultat, on pensa à poursuivre, non pas en injectant de la culture dans le cerveau, mais en injectant directement la pulpe cérébrale infectée (une ou deux gouttes d'émulsion en solution physiologique de pulpe de cerveau prélevée de la zone infectée précédemment).

En dix passages semblables, on n'obtint aucun nouveau résultat vis-à-vis d'animaux injectés par voie intraveineuse, mais la pulpe cérébrale injectée avait acquis une telle virulence, qu'il suffisait d'une goutte pour tuer un lapin en l'espace d'un jour.

A ce point, on a pensé à chercher si, par hasard, bien que le symptômes cliniques nerveux fussent absents, il n'existait pas une certaine prédilection pour le tissu nerveux de la part des germes par rapport aux autres tissus. En employant des plaques avec des quantités égales (environ cc. 0,50) des divers organes précédemment émulsionnés avec un peu de bouillon dans un mortier, on a constaté avec surprise que l'électivité s'était déjà constituée à un degré supérieur à celui auquel nous nous attendions.

En tuant l'animal deux jours après l'injection intraveineuse, les plaques employées avec du sang ne donnaient le plus souvent aucune colonie ou moins d'une dizaine; les plaques avec du foie et de la rate pouvaient en donner quelques centaines; les reins souvent donnaient même un nombre superieur. Des plaques avec la pulpe cérébrale donnaient par contre des milliers et quelquefois des dizaines et de centaines de milliers de colonies.

Quelquefois, mais, pas avec la même régularité que pour le tissu cé-

rébral, la bouillie préparée avec des petits morceaux de troncs nerveux (nerf sciatique), ont même montré une différence très nette à leur avantage par rapport aux autres organes.

Il faut remarquer ensuite que les organes de quelques animaux sacrifiés au bout de 3 ou 4 jours apparurent complètement stériles, tandis que du cerveau ou cultivait plusieurs centaines de colonies.

En tuant les animaux au bout d'un seul jour, le différences étaient moins sensibles bien que remarquables, les autres organes aussi étant assez riches en germes. Pour évaluer justement ces résultats, il faut se rappeller qu'en injectant les animaux avec le streptocoque 51 du début, ou avec un streptocoque quelconque, et même avec d'autres germes n'appertenant pas au groupe des streptocoques, le cerveau semble beaucoup moins infecté que les autres organes. Il pouvait se faire que l'absence de symptômes nerveux et de lésions apparentes à l'autopsie, malgré le nombre souvent très élevé de germes dans le cerveau, dépendît d'un défaut de virulence. On a alors modifié la technique; c'est-à-dire que l'on a interrompu les injections intracérébrales, tandis qu'on faisait seulement les injections intraveineuses. La culture obtenue du cerveau était injectée par voie veineuse pour être ensuite reprise du cerveau et injectée encore dans les veines, et ainsi de suite. Le résultat fut très bon, car après quatre de ces passages les animaux ont commencé à présenter des symptômes nerveux: torticolis, secousses rythmiques de la tête, nystagme, paralysie des membres. Tout ceci apparaissait en général de 24 à 36 heures après l'injection, la mort pouvant arriver au cours de la 2.ème ou de la 3.ème journée; quelquefois, au contraire, mais plus rarement, ces symptômes du 3.ème ou 4.ème jour, allaient en diminuant jusqu'à la guérison.

Ces passages par voi intraveineuse étaient toujours fait sur trois animaux, injectés tous les trois en même temps avec la même culture, mais avec des doses différentes pour ne pas risquer d'empêcher l'expérience de réussir si un animal, comme il est arrivé quelquefois, mourait trop rapidement.

Après avoir contrôlé la constance du phénomène après 4 passages, l'expérience a été interrompue. Les animaux en question présentaient, à l'autopsie, de l'hyperémie du cerveau et des méninges, de petites plaques hemorragiques, souvent le liquide cérébro-spinal était trouble. Le germe devenu ainsi neurotrope avait perdu son arthrophilie. En outre, au point de vue sérologique, on a remarqué comment, entre le germe du debut et celui d'arrivée, il n'existait aucune correspondance, c'est-à-dire, qu'un serum préparé avec l'un des germes n'agglutinait pas l'autre.

Dans l'ensemble, l'expérience proprement dite, qui est très laborieuse et difficile, en dehors des essais d'orientation, a duré 5 mois. On à fait 30 passages intracérébraux avec la culture, puis 10 autres avec la

bouillie cérébrale; après quoi, ayant obtenu la cérébrophilie bactériologique, on commença les injections intraveineuses avec de la culture obtenue du cerveau. On obtint ainsi, après 4 passages, la cérébrophilie, même clinique; on cessa l'expérience après avoir obtenu ce résultat 4 fois consécutives.

Les injections par voie intraveineuse pendant la première partie de l'expérience (c'est-à-dire les passages en série d'un cerveau à l'autre), étaient faites habituellement à des groupes de 3 ou 4 animaux, et dans chaque groupe de 3 où 4 passages intracérébraux. Cette année (1933) une seconde expérience a été faite en utilisant un streptocoque hémolytique appélé N. 1, isolé des amygdales d'un malade de rhumatisme articulaire aigu, streptocoque arthrophile dès l'origine et devenu ensuite arthrophile à un degré élévé par une serie de passages dans les articulations du lapin (passages faits pour d'autres études). Ce streptocoque, injecté dans le lapin, se losalisait régulièrement dans toutes les articulations, grandes et petites.

Cette fois, on a suivi en même temps deux méthodes: l'une pareille à celle utilisée au début, l'année dernière (injections d'un cerveau à un autre, et, de temps en temps, essai par voie intraveineuse); l'autre consistant à injecter la culture intraveine, à prélever de la substance cérébrale, le 2.ème jour (époque où cet organe contient encore quelques germes), et à injecter de nouveau intraveine.

La première série a été abandonée après le 17.ème passage; les animaux mouraient trop rapidement, même avec de très faibles doses de culture, et, en tout cas, les injections intraveineuses d'essai ne donnèrent pas de résultats satisfaisants; on les obtint au contraire avec la seconde sèrie.

Après les 3 o 4 premiers passages le germe commenca déjà à perdre sa remarquable arthrophilie sans que le cerveau donnât cependant un nombre considérable de colonies. Cette propriété commença à se manifester après les 7 où 8 premiers passages, tandis que l'arthrotropisme disparaissait complètement (quelquefois 2 ou 3 arthrites, ce que n'importe quelle souche de streptocoque peut facilement provoquer). Enfin, après 12 passages, apparurent aussi les signes cliniques de la neurophilie; nystagme, secousses tonico-cloniques, rotation de tête, dérangement de l'équilibre, allure deviée d'un seul côté, et enfin, signes de parésie, et paralysie des membres (1).

---

(1) Il est intéressant de remarquer qu'à ce point de l'expérience on voit que le streptocoque hémolytique du début, par les passages *in vivo*, était devenu viridans et resta obstinément viridans jusqu'à la fin de l'expérience. Ces transformations d'un streptocoque *hémolytique* en *viridans* et aussi de *viridans* en *hémolytique* ont été constatées par moi d'autres fois au cours d'injections *in vivo* chez des lapins, et aussi par d'autres dans notre laboratoire. Il a été possible d'observer aussi parfois les degrés intermédiaires consti-

Au cours de 12 autres passages successifs, on a ainsi assisté à des manifestations nerveuses absolument régulières, inévitables et toujours plus nettement à forme paralytique. Généralement, le jour après l'injection endoveineuse d'environ 2 cmc. de culture (pour des lapins d'environ 2 Kg.) ces symptômes nerveux apparaissaient, en se compliquant de parésie puis de paralysie. D'abord, en général, les membres postérieurs étaient pris, puis les membres antérieurs et les muscles du cou, avec émissions d'urines. La mort le plus souvent survenait au 2.ème ou 3.ème jour après le début des symptômes.

Chez ces lapins régulièrement atteints dans leur système nerveux, l'autopsie révélait l'absence totale, ou presque, d'arthrites et d'autres lésions des organes internes, tandis que dans le système nerveux central, on remarquait de l'hyperémie, augmentation du liquor (qui souvent était trouble, riche en polynucleates) et des plaques hémorragiques diffuses de diverses grandeurs surtout dans le bulbe et le pont, dans le cervelet et le long de toute la mölle épinière, rappellant l'aspect de la peau du bras quand celle-ci est marquée par le signe du lacet positif.

A l'examen histologique, on voyait des altérations diffuses, du type infiltratif hémorragique de la substance nerveuse, et des lésions infiltratives des méninges avec présence d'exsudat à polynucleates, et abondance de streptocoques. Nous donnerons des détails sur ces lésions dans le travail qui sera publié *in extenso*. Arrivés à ce point, en tenant compte des recherches de notre école (Lusena, Chini, Magrassi) sur l'arthrotropisme expériemental, après avoir fait acquérir à ce streptocoque un neurotropisme clinique, bactériologique, anatomo-pathologique et histologique très net, il a paru intéressant de faire une tentative de réadaptation du même streptocoque à son ancienne arthrophilie, et dans ce but on a commencé la série habituelle des passages dans l'articulation du genou. J'ai remarqué que tout de suite, dès le premier passage (4 jours dans l'articulation du lapin), le germe a perdu la neurophilie clinique, mais non pas la neurophilie bactérielogique. Il a bien fallu 8 passages dans les articulations du genou pour lui faire acquérir l'arthrophilie (qui, d'habitude, s'acquiert facilement). Toutefois, la neurophilie bactériologique n'a pas été perdue, même au 8.ème passage.

Par conséquent, les derniers lapins qui ont été soumis à ces expériences montraient de l'arthrite purulente aux douze articulations principales et à beaucoup de petites articulations sans troubles nerveux. Toutefois, les plaques employées avec le liquor et la bouillie cérébrale

---

tués par des germes capables de donner des colonies avec halo transparent, mais avec une très légère nuance verte; c'est-à-dire qu'il y avait presque hémolyse complète. Cette circonstance a beaucoup d'importance, car elle previent les doutes possibles sur les faits de substitution, faits qui, du reste aussi pour d'autres raisons, n'impliquent pas une contamination.

montraient encore une notable persistance de néurotropisme bactèriologique.

Cette seconde expérience à été elle même accompagnée aussi de contrôles sérologiques. Le streptocoque arthrophile du début, N. 1, et le streptocoque neurophile de l'arrivée, N. 28, ne correspondaient pas. Le serum anti N. 1 (streptocoque arthrophile) agglutine le N. 1 à 1/3000, à aucun titre les dérivés neurophiles, à bas titre (1/20-1/40) les streptocoques neurophiles adaptés de nouveau à l'arthrophilie (dont l'échantillon est le N. 44). Le serum anti N. 28 (strept. neurophilisé) agglutine le N. 28 et les autres streptocoques semblables à 1/3000, à aucun titre le N. 1, tandis qu'il agglutine encore à 1/400 le N. 44, c'est-à-dire le streptocoque neurophilisé puis de nouveau arthrophilisé (il faut remarquer la persistance de la neurophilie bactériologique).

Cette seconde expérience a duré aussi cinq mois. Douze passages ont été nécessaires pour arriver aux manifestations nerveuses. On a assisté à des manifestations pendant douze autres passages, durant lesquels l'arthrophilie a fait défaut pour se reconstituer au cours de 8 autres passages dans des articulations (genoux) de lapins; on obtenait ainsi une souche capable de se localiser sans symptômes dans le système nerveux et en même temps capable de produire des suppurations dans presque toutes les articulations du lapin.

J'ai voulu voir si un foyer obtenu au moyen d'un streptocoque neurotrope (injection dans l'épaisseur du muscle ou bien souscutanée), pouvait produire des manifestations nerveuses mais le résultat à été négatif.

De même j'ai essayé des injections avec filtrats de culture neurotrope et avec filtrats de cerveau infecté par ce streptocoque neurotrope; là aussi, les résultats furent négatifs.

A M. le prof. Lusena mes vifs remerciements pour les conseils qu'il a bien voulu me donner au cours de ces recherches.

Resumé et Conclusions.

L'auteur eu passant successivement dans le cerveau d'un lapin des streptocoques arthrophiles et dépourvus de toute aptitude à se localiser dans le cerveau, a vu, après plusieurs passages, que le germe avait perdu d'abord l'arthrophilie, en acquérant la propriété de se localiser électivement dans le système nerveux, bien qu'en n'y provoquant pas de manifestations cliniques. Ces manifestations ont été obtenus, au contraire, en injectant par voie intraveineuse la culture obtenue du cerveau de l'animal précédemment inoculé.

Il a été possible d'obtenir ainsi des souches de streptocoques tellement virulents et neurotropes, qu'ils tuaient constamment les animaux

provoquaient de remarquables phénomènes nerveux, exactement comme il arrive avec les virus neurotropes en pathologie expériementale.

Des passages ultérieurs dans les articulations sont capables de restituer à ces germes leur ancien arthrotopisme, sans détruire la neurophilie acquise (pour la détruire il faut probablement des passages ultérieurs), mais seulement en leur ôtant la propriété de provoquer des manifestations cliniques.

Les germes ainsi modifiés de façon variée dans leurs propriétés biologiques n'auraient plus de correspondance sérologique.

Avec des injections de filtrats de culture neurotrope, et de filtrats de masse cérébrale infectée par voie intraveineuse avec des streptocoques neurotropes, les manifestations nerveuses ne se reproduisirent plus.

Institut de Clinique Médicale de la Royale Université de Rome.

CALIGANI DARIO. - **Sur les phenomenes de reconstruction artificielle des bacilles de Koch.**

En 1931, PETRAGNANI publiait les résultats d'une série de recherches sur les bacilles tuberculeux traités par le phénol. Cet auteur en mélangeant une certaine quantité de bacilles de Koch avec une quantité de phénol pur cristallisé, correspondant vingt fois environ au poids des bacilles, avait remarqué que ceux-ci devenaient diaphanes jusqu'à disparaître presque complètement, laissant seulement quelques flocons, tandis que le phénol se dissolvait.

Le phénol bactérien (l'auteur dénomma ainsi le mélange bacilles + phénol) centrifugé pendant longtemps et filtré sur bougie Chamberland L. 2 puis dilué enfin dans de l'eau distillée, donnait un liquide opalescent, dans la masse duquel on trouvait des « granulations acido-résistants, des bacilles acido-résistants de petite taille, et quelques uns très caractéristiques ». Ce résultat se constatait plus facilement au bout de quelques jours.

L'auteur dans cette publication attribuait le phénomène au fait que « le phénol à la faculté de rendre diaphanes les corps bacillaires, de façon qu'ils ne peuvent plus être délacés par la force centrifuge, ni retenus par les pores de la bougie poreuse ».

Quelques mois après, le même auteur publiait les résultats obtenus en injectant à des animaux, des préparations faites par la technique de VAN DEINSE, avec des solutions à 5% de $CaCl^2$ et Na_2HPO_4, et avec le filtrat d'une suspension de bacilles tuberculeux dans une solution physiologique, et en traitant « in vitro » le même filtrat par les mêmes solutions. Dans

les deux cas, il avait trouvé dans les préparations des formes bacillaires acido-résistantes. L'auteur communiquait aussi des résultats semblables, en mélangeant « in vitro » du milieu de Sauton, filtré sur bougie Chamberland L. 2, où s'étaient développés des bacilles, avec les mêmes solution de $CaCl^2$ et de Na^2HPO^4 Le filtrat d'anatuberculine traité de la même façon lui avait aussi donné des résultats analogues.

L'auteur pouvait ainsi conclure que ces faits étaient la conséquence de phénomènes de mouvement des colloïdes des corps bacillaires, même morts, sous des influences physico-chimiques.

Successivement DESSY confirmait entièrement les recherches de Petragnani, faisant remarquer l'influence de la réaction sur l'apparition des germes acido-résistants.

Mais, peu de temps après NINNI et TSUI, ayant répété les essais de Petragnani avec le filtrat d'une suspension bacillaire, traité par du $CaCl^2$ et du Na^2HPO^4 en solution à 5%, concluaient que « in vitro » aucune forme bacillaire acido-résistante n'apparaît dans le filtrat, réchauffé ou non, soumis à ces différentes manipulations « et que l'action physico-chimique du phosphate de calcium sur les micelles dispersées des protéines du bacille de Koch, n'amène jamais à la reconstruction morphologique d'éléments comparables au bacille de Koch ».

PUNTONI, répetait à son tour les recherches de Petragnani sur le phénol bactérien. Il y constatait une énorme quantité de bacilles acido-résistants, parfaitement conservés; mais il ne put constater ni l'indifférence à la force centrifuge, ni la filtrabilité par bougie. Il formulait l'hypothèse que les formes « pseudo-bactériennes » colorées en rouge et en rose par la méthode conseillée par Petragnani, étaient probablement constituées par des acides gras; il avait pu les obtenir avec des extraits phéniqués de cire carnouba.

PETRAGNANI revenait encore sur la question du phénol bactérien, et en expliquait en détail la préparation, affirmant que les formes ayant les véritables caractéristiques morphologiques et de couleur des bacilles tuberculeux ne se trouvaient que par hasard dans le phénol bactérien; la plus grande partie du résidu au contraire est formée par des granulations et des masses amorphes acido-résistantes et par d'autres éléments colorées en bleu. L'auteur établissait qu'un pH légèrement alcalin favorise la recomposition des corps bacillaires, qu'on obtient même en diluant le phénol centrifugé pendant longtemps et filtré sur bougie, dans de l'alcool ou de l'ether, aussi bien que dans de l'eau.

Il pensait aussi que l'explication la plus normale du phénomène était celle qui faisait dépendre l'apparition des bacilles, de la réunion de colloïdes des corps bacillaires, qui se trouvent à l'état de solution dans le phénol bactérien. Cette réunion est fortement influencée par la réaction du milieu.

Puntoni confirmait plus tard ses communications précédentes, en répétant qu'il croyait qu'il ne s'agissait pas de bacilles, mais d'agglomérats chimiques, qui prennent parfois l'aspect de bâtonnets, constituées probablement par des acides gras.

Sergi, par contre, tout en ayant employé le phénol bactérien que lui avait été fourni par Petragnani, concluait un travail tout à fait récent, en disant qu'il ne pouvait pas confirmer l'hypothèse et les expériences de cet auteur, parce que les formes bacillaires sont visibles et nombreuses dans le phénol normal, tandis que dans le phénol filtré, elles sont absentes même après l'adjonction du dissolvant.

En même temps, Solarino, après avoir répeté les essais de Petragnani, en trouvant de nombreuses formes bacillaires dans le phénol bactérien normal, et rares dans le phénol filtré, accueillait l'hypothèse avancée dans la première publication de cet auteur et coïncidant en grande partie avec l'interprétation donnée par Zironi, à propos de l'action du phénol sur les bacilles tuberculeux. C'est à dire que ceux-ci deviennent diaphanes jusqu'à être rendus indifférents du point de vue optique, dans le milieu, et partiellement indifférents à la force centrifuge, et ainsi qu'à l'attraction des parois de la bougie.

En répétant les essais de Petragnani j'ai tâché de suivre le mieux que possible, les instructions de cet auteur, indiquées dans ses publications. Les différentes recherches ont été faites avec des bacilles tuberculeux acido-résistants, cultivés au Laboratoire depuis plusieurs années. Ces recherches peuvent être divisées en deux groupes:

A) Recherches pour mettre en évidence les formes bacillaires acido-résistantes dans des filtrats de culture, des suspensions bacillaires et d'anatuberculine (cette dernière m'a été aimablement fournie par M.r le Prof. Dessy de l'Institut Sérothérapique de Milan).

B) Recherches sur le « phénol bactérien » proprement dit.

Groupe A. — Pour la préparation de la suspension des bacilles qu'on doit filtrer, on procède de la façon suivante: avec le voile de bacilles qui flotte à la surface d'une ou deux jeunes cultures dans un milieu liquide (on peut même employer des enduits bacillaires poussés sur un milieu solide) on prépare une suspension dans 30 cmc. de solution physiologique. Afin de la rendre plus homogène il est bon d'y ajouter de billes de verre et de secouer pendant 10-15 minutes. On laisse donc le tout à température ordinaire, et on secoue de temps en temps. Après 24 heures, on filtre la suspension ainsi préparée, d'abord par papier, puis sur bougie Chamberland L. 2 avec un vide de 30 cm de Hg environ. On obtient ainsi un liquide transparent d'une couleur légèrement jaunâtre, dans lequel on n'aperçoit que très rarement quelques formes bacillaires acido-résistantes.

A 5 cmc. de ce filtrat, on ajoute dans un tube, cmc. 0,25 d'une solution aqueuse au 5% de $CaCl^2$, et à ce mélange parfaitement transparent, on ajoute encore, 1 cm. d'une solution aqueuse à 5% de Na^2HPO^4.

On remarque alors la formation d'un patit nuage blanchâtre, qui devient de plus en plus intense à mesure que la concentration de Na^2HPO^4 augmente, jusqu'à ce que l'on obtienne un précipité floconneux, qui tend à se déposer au fond de l'éprouvette, laissant à la surface une couche de liquide transparent. Avec ce mélange, on fait des préparations en goutte épaisse, qu'on laisse sécher et que l'on fixe à la flamme suivant la méthode habituelle. On les colore par la méthode de Ziehl, avec les modifications conseillées par Petragnani, c'est à dire en pratiquant la décoloration par H^2SO^4 à 10% pendant une minute ou même un peu plus, et par l'alcool à 96° (j'ai employé de l'alcool à 95°) pendant 10-20 secondes. On pratique la coloration de fond avec du bleu de Löffler. Dans les différentes opérations et spécialement pendant le séjour dans l'acide sulfurique, une grande partie du matériel se détache de la lamelle; il est donc opportun de suivre le conseil de Petragnani, c'est à dire, d'aider l'adhérence à la lamelle porte-objets, avec une goutte de sérum frais de cobaye, ou d'un autre animal, ajoutée lorsque le matériel est déjà séché, mais pas encore fixé.

Dans les préparations ainsi faites j'ai remarqué des débris colorés en bleu et des cristaux jaunâtres avec des formes bacillaires acido-résistantes isolées ou réunies en groupes de différents volumes. De telles formes, dont les dimensions s'approchent de celles d'un bacille tuberculeux, sont constituées par des granules fortement colorés à la fuchsine, disposés en serie au nombre de trois ou quatre, rarement de cinq ou six, ces granules paraîssent réunis par une substance homogène moins fortement acido-résistante d'une couleur rosée. En outre, on remarque de plus nombreuses granulations acido-alcool résistantes, dans les préparations où les formes bacillaires sont plus rares. Celles-ci paraîssent diminuer de nombre après deux ou trois jours, ainsi que Petragnani l'a remarqué. Au cours d'une expérience cependant, elles ont été assez nombreuses pendant quatre jours.

J'ai fait des préparations avec le précipité et avec le liquide transparent resté à la surface. En général, dans les lames faites avec le précipité on remarque un plus grand nombre de formes bacillaires. Au cours d'un essai j'ai laissé bouillir le filtrat pendant une minute à la flamme du Bunsen, avant d'y ajouter les solutions de $CaCl^2$ et de Na^2HPO^4; mais je n'ai pas fait des remarques intéressantes entre les préparations provenant de ce filtrat bouilli, ou celles provenant du même filtrat non bouilli.

J'ai exécuté après de différents essais de contrôle, en employant des solutions de $CaCl^2$ et de Na^2HPO^4, du filtrat de cultures de *Thermo-*

bacterium Bulgaricum (qui m'a été très aimablement fourni par M.r le Prof. CARMINATI), de *Bactérium Coli*, du bouillon glycériné stérile, et du bouillon glycériné décanté d'une culture de bacilles de Koch.

Le *Thermobactérium Bulgaricum* avait été cultivé dans du sérum de lait, qu'on a dû délayer dans une quantité à peu prés égale d'une solution physiologique stérile (22 cmc. de culture et 20 cmc. de solution physiologique), afin de lui permettre de filtrer à travers la bougie de Chamberland L. 2. Cependant, en une demie heure avec un vide de 76 cm., 10 cmc. seulement de liquide transparent, légèrement teintés de jaune ont filtré; je n'y ai trouvé aucune forme bacilaire.

Ce filtrat fut traité, comme du filtrat tuberculeux, et on pût constater de nouveau le phénomène de la formation d'un précipité, après l'adjonction de la solution de Na^2HPO^4. Dans les préparations faites avec le précipité et le liquide resté à la surface et colorées au bleu de Löffler, je ne suis jamais arrivé à percevoir de formes bacillaires, pouvant rappeler le *Thermobactérium Bulgaricum*. Mais, à ce propos, il faut dire que la recherche était rendue difficile par la présence de grandes quantités de débris colorés en bleu.

Avec le *Bactérium Coli*, cultivé sur gélose, je préparai une suspension en solution physiologique que je filtrai après 24 heures pendant 10′ avec un vide de 28-30 cm. Le liquide, qui était démeuré transparent même après l'adjonction de $CaCl^2$, se troubla en ajoutant la solution de Na^2HPO^4, avec formation d'un précipité floconneux. La coloration a été faite en employant du bleu de méthylène d'après la technique de Löffler. Dans le filtrat, je ne trouvai aucune forme bacillaire; tandis que dans les préparations faites après l'adjonction des deux solutions, je remarquai la présence de ces formes, très semblables quant à leurs dimensions, au *Bactérium Coli*. Etant rares, aussitôt après le mélange, elles étaient rares mais elles devinrent plus nombreuses dans les deux jours suivants, en diminuant ensuite peu à peu de nombre.

On filtra enfin le bouillon glycériné stérile avec un vide de 30 cm.; on obtint un liquide transparent, de couleur ambrée, qui se troubla légèrement pour l'addition de la solution de $CaCl^2$, donnant lieu comme d'habitude à un précipité floconneux avec la solution de Na^2HPO^4. Dans les préparations faites quatre jours consécutivement, et colorées par la méthode de Ziehl modifiée par Petragnani, je n'ai jamais remarqué de formes bacillaires acido-alcool résistantes comparables au bacille de Koch; tandis que dans les préparations faites avec du bouillon de culture traité de la même façon, j'ai trouvé de petites masses de formes bacillaires acido-alcool résistantes granuleuses.

En suite, j'ai filtré sur bougie Chamberland L2, 10 cmc. de solution physiologique; a 5 cmc. de ce filtrat, j'ai ajouté la solution de $CaCl^2$ et

de $Na^2 HPO^4$, respectivement dans les proportions de 0,25 et d'1 cmc.; j'ai obtenu, comme toujours, le précipité après l'adjonction de la deuxième solution. Dans les préparations colorées suivant la méthode de Ziehl modifiée par Petragnani, je n'ai pas remarqué de formes bacillaires acido-alcool résistantes. Avec l'anatuberculine j'ai répété l'essai fait avec le filtrat bacillaire. J'en ai filtré 15 cmc. sur bougie Chamberland L. 2, sous un vide de 30 cm., pendant 6-7 minutes. A 5 cmc. de ce liquide transparent filtré, où je n'ai rencontré aucune forme bacillaire, j'ai ajouté d'abord 0,25 cmc. d'une solution aqueuse à 5% de $CaCl^2$, puis 1 cmc. d'une solution aqueuse au 5% de $Na^2 HPO^4$. Après l'addition de cette deuxième solution le liquide se troubla, comme toujours, pour la formation du précipité floconneux.

Dans les préparations faites avec ce mélange et colorées par la méthode de Ziehl modifiée par Petragnani, j'ai trouvé de petites masses de corps bacilliformes acido-alcool-résistants, granuleuses, et assez semblables aux bacilles de Koch, impossibles à retrouver après 48 heures.

Groupe B. — Pour la préparation du phénol bactérien, j'ai employé deux fois des cultures de bacilles âgées d'un mois environ, dans du bouillon glycériné à 5%. Une autre fois, j'ai employé des cultures, également âgées d'un mois, sur gélose glycérinée à 5%. Aux bacilles recueillis dans un mortier, on ajoute à plusieurs reprises du phénol pur cristallisé, en quantité correspondant à vingt fois le poids des bacilles humides, et on les broye pendant une demi-heure. Le phénol se dissout présque complètement; il se forme un liquide jaunâtre, un peu trouble et dense à cause de la présence des cristaux, qui disparaissent après un bref séjour à l'étuve à 37°. Parfois, pour aider la solution du phénol, on peut ajouter quelques gouttes d'eau; cependant ce n'est pas indispensable.

Lorsque le phénol s'est complètement dissout, il se dépose un précipité floconneux au fond du récipient; à l'examen microscopique j'ai toujours trouvé ce précipité constitué par des amas de bacilles tuberculeux encore alcool-acido-résistants, parmi lesquelles ceux qui avaient perdu cette propriété étaient très rares.

A la surface du précipité reste un liquide transparent jaunâtre, dans lequel j'ai toujours trouvé des bacilles acido-alcool-résistants en nombre variable selon les préparations. Ce résultat dure encore, après deux mois de séjour à l'étuve. Le phénol, ainsi préparé et filtré, après quelques jours sur bougie Chamberland L. 2, m'a donné un liquide jaunâtre, parfaitement transparent, dans lequel, à l'examen microscopique, après coloration par la méthode de Ziehl modifiée par Petragnani, j'ai souvent trouvé quelques petits groupes de granules acido-alcool-résistants, sur une substance homogène moins fortement alcool-acido-résistante. Après quel-

ques jours, apparaissaient dans le filtrat, de rares formes bacillaires alcool-acido-résistante, granuleuses.

En diluant ce phénol filtré dans de l'eau distillé stérile dans la proportion de 1: 100, on obtenait un léger troublement, dû à de très petits flocons blancs; ceux-ci, après vingt quatre heures de repos à température ordinaire, étaient en partie en suspension dans le liquide, et en partie déposés au fond du matras, d'où une faible agitation pouvait les remettre en mouvement. Les préparations microscopiques, faites avec cette solution, en cherchant à prendre le plus que possible du précipité, montraient de nombreux granulations acido-alcool-résistantes en masse, ou isolées (parfois, en groupes disposés en série de trois ou quatre, presque alignés en ébauche de formes bacillaires), une substance amorphe alcool-acido-résistante, et quelques rares formes bacillaires isolées ou en petits groupes de deux ou trois. Ce résultat sous forme bacillaire était plus facile à constater après quelques jours. Avec des solutions de phénol filtré au 1: 30, 1: 15 et saturé, j'ai obtenu à peu près les mêmes résultats.

J'ai mis successivement dans deux tubes 1 cmc. de phénol bactérien filtré: dans un j'ai ajouté une anse $H^2 SO^4$ à 10%; dans l'autre, une anse de $NH^4 OH$, en solution concentrée; ensuite j'ai mis dans toutes les deux 30 cmc. d'eau distillé stérile.

Après avoir secoué ces deux mélanges, ils étaient légèrement troublés par la présence de très petits flocons en suspension, en quantité légèrement supérieure dans l'éprouvette contenant le $NH^4 OH$. Ces petits flocons se déposaient en partie après 24 heures de repos. L'examen microscopique des préparation faites avec ces mélanges, démontrait la présence d'amas de granulations acido-alcool-résistantes, généralement posées sur une substance faiblement acido-alcool-résistante; quelques granulations étaient alignées, les formes bacillaires étaient très rares, granuleuses et en nombre légèrement supérieur dans les préparation faites avec la solution de phénol filtré + $NH^4 OH$. Dans les frottis faits avec la solution de phénol filtré + $H^2 SO^4$, les granulations étaient plus petites et en groupes moins volumineux.

J'obtins le même résultat avec le phénol filtré, traité de la même façon et dilué avec 15 cmc. d'eau distillée stérile. Après une centrifugation de 25′, j'obtins encore le même résultat, avec la seule différence que le matériel sur les lames était plus abondant.

J'ai exécuté ensuite quelques essais de contrôle. J'ai dilué, à l'étuve, 2 gr. de phénol pur cristallisé avec deux gouttes d'eau distillée stérile. Avec ce liquide parfaitement transparent et incolore, j'ai préparé quelques frottis, colorés suivant la méthode habituelle, dans lesquels j'ai trouvé quelques petits groupes de corps bacilliformes acido-alcool-résistants, qui avaient une forte ressemblance avec les bacilles tuberculeux; ils étaient

contenus surtout dans les vides laissés par une substance homogène brunâtre.

Ensuite, j'ai mis sur quelques lames porte-objets des cristaux de phénol, qui dilués, et sechés à l'air chaud sur un bec Bunsen m'ont donné à l'examen microscopique un résultat analogue. Il s'agit de résultats que je crois accidentels, de dépots de colorant sur des formations cristallines ou d'autres productions artificielles dont le mécanismes de formation est difficile à expliquer. C'est précisement pour cela, que nous devons être prudents dans l'interprétation des formes de prétendues phénol-bactéries, lorsqu'on opère avec du phénol en contact avec des corps bacillaires au lieu du phénol pur, et surtout lorsque les formes observées sont rares et peu volumineuses, comme dans les préparations que j'ai faites.

Considérations générales.

Pour ce qui concerne la prétendue reconstitution des corps bacillaires de filtrats de culture, de suspensions bactériennes et d'anatuberculine, je peux confirmer manifestement la réalité du phénomène. Celui-ci se vérifie, moins nettement peut-être, en dehors du B. tuberculeux, pour le *B. coli* aussi, mais non pour le *Thermobacterium Bulgaricum*. Il se produit dans toutes les combinaisons expérimentales essayées, lorsqu'un précipité inorganique (phosphate de calcium) se forme dans un liquide contenant des produits de dissolution ou d'extration des cellules bactériennes.

Il est certain que la forme bacillaire ou le complexe granuleux disposé plus ou moins régulièrement en série (bacilliforme donc, ainsi qu'il arrive dans beaucoup de préparations), est une forme géométrique très simple. On pourrait enlever toute valeur au phénomène en disant qu'il consiste essentiellement dans ce fait banal, qu'en certaines conditions de milieu (présence de colloïdes, réaction déterminée etc.) le précipité phosphatique prend une forme bacillaire ou granuleuse, qui, par hasard, ressemble à la forme de certaines cellules bactériennes. Le fait que les formes observées soient plus ou moins acido-résistantes dans certains cas, n'est pas, enfin, d'une très grande importance: même les anciens traités de microbiologie font mention de substances qui possèdent approximativement une résistance semblable à la décoloration, parce que ils ont évidemment un fort pouvoir d'adsorbtion ou parce qu'ils fixent chimiquement le colorant.

Mais cette explication générale se heurte à plusieurs faits. On voit des formes bacillaires plus nettes lorsqu'on part seulement de matériaux contenant des dérivés des germes correspondants, ainsi que de filtrats de bouillon-culture; on n'en voit pas en partant du bouillon stérile qui contient tous les élements constituants du milieu, mais où font défaut

les éléments constituants bacillaires ou bacillogènes. Il faut aussi reconnaître que l'aspect bacillaire simule parfaitement celui des bacilles de Koch, lorsqu'on a utilisé des filtrats de bacilles en suspension ou des cultures de ceux-ci. Par contre, la ressemblance est plus grossière, lorsqu'on a employé des filtrats de cultures de *B. coli.* Jusqu'à un certain point, il y a donc une certaine apparence des corps reconstitués artificiellement, qui rappelle l'aspect des bacilles d'origine. C'est là un point délicat qu'on devrait éclaircir plus amplement; la chose est difficile à expliquer du fait que pour certaines bactéries l'apparition des corps bacilliformes n'a pas lieu: ainsi, je ne l'ai pas obtenue avec le *Thermobacterium Bulgaricum.* Cette absence de formes en bacilles est elle due au fait que dans les cultures que j'ai employées de ce germe il y a trop de colloïdes étrangers, et aspécifique par rapport à ceux du bacille lui-même? Ou bien les plus grandes dimensions du germe ou peut-être une plus grande complexité interne, empêchent-elles la réalisation suffisamment nette du phénomène?

Je serais donc plutôt porté à donner raison à PETRAGNANI et à DESSY, en supposant que la précipitation du matériel inorganique peut être guidée par des matériaux bacillaires, présents dans le milieu, et qui seraient bien: filtrables et thermorésistants.

Cette influence devrait être naturellement relative, et modifiable à son tour par différents facteurs. Mais cela ne serait pas le premier exemple d'influence réciproque entre cristalloïdes et colloïdes ayant pour résultat une orientation et une distribution spéciale des uns ou des autres. Le colloïde peut fournir une trame qui oriente la précipitation du cristalloïde: ou bien le cristalloïde peut règler et orienter la formation des agglomerats colloidaux et leur donner une forme (c'est peut-être ce qui se passe dans les récentes expériences de HUZELLA et LENGYEL, qui cultivent « in vitro » des tissus ayant la forme de cristaux de clorure de sodium). Dans notre cas on pourrait plutôt penser à des phénomènes de *coagulation orientée* (BECHHOLD) ou à quelque chose de très semblable. Dans les solutions d'origine bacillaire, même filtrées, il reste peut-être des micelles à structure anisothropique des protoplasmas bacillaires. Il serait ainsi facile de s'abandonner à d'élégantes hypothèses, en pensant par exemple, à des éléments constituants déterminés, chaînes peptidiques ou hydrates de carbone aptes à se regrouper en agglomérats supérieurs, par l'intervention de valences accessoires. Ce aggrégations pourraient se former plus facilement dans certaines conditions, et elles formeraient alors une veritable trame pour la précipitation de matériel inorganique qui realisirait une croûte autour d'elle, jusqu'à prendre une forme définie et à atteindre des dimensions totales de l'ordre de grandeur des bacilles. En réalité, la forme bacillaire n'est jamais seule; elle présente des dimensions qui ne

sont d'ailleurs pas toujours constantes. Cela correspond aux irrégularités inévitables du phénomène et à la diversité du dégré de l'aggrégation orientée des colloïdes spécifiques et des cristalloïdes aspécifiques.

Je dois être plus réservé sur la deuxième partie de mes recherches qui se rapportent au phénomène de la réconstruction bacillaire dans les solutions phénoliques filtrées. En effet, ainsi que SERGI l'a fait, j'ai trouvé que les granules et les formes bacillaires acido-résistantes restent dans le produit de solution et d'homogénisation des bacilles de Koch avec le phénol. Je ne dis pas qu'on ne puisse pas avoir ici des différences dans les résultats, selon la témpérature, la pureté du phénol, et peut-être, la qualité des germes (âge des cultures etc.). Ce « phénol-bactérien » a donné cependant au cours de mes expériences des granulations acido-résistantes et de rares formes bacillaires, même après la filtration.

Ici il y aurait une divergence entre mes résultats et ceux de SERGI, me rapprochant plutôt de ceux de PETRAGNANI et DESSY. Mais, il s'agit probablement de différences de technique d'une part (pouvoir différent de filtration etc.) et surtout d'une façon différente de juger. Dans la 3° partie de son mémoire, SERGI affirme *ne pas avoir trouvé* dans le filtrat de formes bacillaires typiques. De formes bacillaires, j'en ai vues très peu, moi aussi; j'ai vu surtout des granulations. On sait bien que sur ce point on peut facilement se suggestionner, et que des observateurs avisés peuvent diverger dans leur interpretation.

Tout bien calculé, je ne puis pas attribuer une grande importance aux rares résultats positifs obtenus dans les solutions par filtrat, pour pouvoir parler ici d'une réconstitution, ou soutenir la première hypothèse de PETRAGNANI admettant une diaphanisation et une modification des propriétés physique des bacilles, qui permetteraient à ceux-ci de passer travers les filtres. Non seulement le résultat est défectueux, mais surtout on voit des formes rappelant les bacilles, même dans des solutions phénoliques pures. On peut penser que des concrétions occasionnellement bacilliformes, plus ou moins aptes à retenir la fuchsine basique, peuvent se former assez facilement dans le phénol pur.

Comme conclusion, parmi les expériences et les hypothèses qui s'y rapportent de PETRAGNANI sur la reconstitution des bacilles dans les milieux artificiels et sur la modification physique des bacilles par phénol, je crois, actuellement, la première partie la mieux documentée (reconstitution dans des solutions phosphatiques); tandis que, pour le moment, la conception de ce qu'on appelle les « phénol-bactéries » ne me paraît pas encore confirmée.

Resumé.

L'auteur a contrôlé les recerches, qui ont eu pour origine les observations de Petragnani, sur la reconstitution de corps bacillaires provenant de filtrats; il peut confirmer que des corps bacilliformes acido-résistants se forment dans des filtrats de suspensions et de cultures du B. de Koch au contact de précipités de phosphates de calcium. L'auteur trouve qu'un phénomène analogue se vérifie avec le *B. coli*, et jamais avec le *Thermobactérium bulgaricum*. Il admet une certaine spécificité du phénomène qu'il interprète par des processus de coagulation orientée. Il ne confirme pas la formation des « phénol-bactéries » provenant du B. de Koch traité par du phénol, ainsi que des filtrats.

Zusammenfassung.

Verf. hat einer Kontrolle die Untersuchungen unterzogen, die von Beobachtungen von Petragnani ausgegangen sind, wonach Bazillenkörper sich aus Filtraten wiederaufbauen hönnen. Er kann bestätigen dass bazillenartige, säurefeste Körper sich aus Filtraten von Bazillenaufschwemmungen und Kulturen des Tuberkelbacillus bilden, wenn solche Filtrate mit Calciumphosphatniederschlägen zusammengebracht werden. Auch B. coli-filtrate ergeben ähnliche Resultate: was nicht für Thermobakt. bulgaricum der Fall ist. Eine gewisse Spezifität des Phoenomens wird angenommen; und eine Erklärung im Sinne einer orientierten Gerinnung gegeben. Eine Bildung von sog. Phenolbakterien aus mit Phenol behandelten und filtrierten Tuberkelbacillen konnte dagegen nicht bestätigt werden.

Institut de Pathologie generale de l'Universitè de Milan.

Bibliographie.

Becchold, *Die Kolloide in Biologie u. Medicin*, 5ª ediz., Steinkopf, pagine 9, 10, 180 1929.
Dessy G., *Boll. Sez. Ital. Soc. Intern. Microbiol.*, fasc. IV, pag. 99, 1932.
Huzella e Legyel, rifer. in *Centralbl. f. allg. Pathol.*, vol. 57, pag. 366, 1933.
Ninni C. et Tsui T. F., *C. R. Soc. de Biol.*, T. CX, pag. 173, 1932.
Petragnani G., *Boll. Sez. It. Soc. Int. Microbiol.*, fasc. X, pag. 647, 1931; fasc. I, pag. 28, 1932; fasc. II, pag. 54, 1932; fasc. IX, pag. 226 e 233, 1932.
Puntoni V., *Boll. Sez. It. Soc. Int. Microbiol.*, fasc. VI, pag. 161, 1932; fasc. XI, pagina 406, 1932.
Sergi D., *Boll. Sez. It. Soc. Intern. Microbiol.*, fasc. II, pag. 49, 1933.
Solarino G., *Boll. Sez. It. Soc. Intern. Microbiol.*, fasc. II, pag. 55, 1933.
Zironi A., v. Dessy in *Boll. Sez. It. Soc. Intern. Microb.*, fasc. V, pag. 99, 1932.

MAGRASSI FLAVIANO – **Réactivité tissulaires et réactions immunitaires dans l'infection expérimentale par foyers streptococciques.**

En prenant comme point de départ les recherches de Swift, de Clawson et de Swift et Schultz sur les réactions cutanées aux streptocoques, j'ai effectué plusieurs séries d'expériences en tâchant surtout de me rendre compte du mécanisme par lequel une infection par foyer streptococcique aboutit à une modification de la réactivité tissulaire, et en étudiant parallèlement les rapports possibles existants entre la formation d'anticorps dans la circulation et les manifestations d'allergie bactérienne au niveau des tissus.

En ce qui concerne les techniques, je choisis d'une part la détermination du titre des agglutinines du sang comme témoin de la présence des anticorps dans la circulation, et d'autre part, comme mesure de la réactivité tissulaire, l'intradermoréaction pratiquée avec des suspensions de germes tués, dosés de façon que chez de nombreux lapins normaux de contrôle, les introdermoréactions soient (dans la grande majorité des cas) négatives. Je complétai ensuite l'étude de la nature intime et du développement de la réactivité tissulaire par des recherches d'ordre anatomopathologique dont je me réserve de donner les résultats dans une communication qui suivra celle-ci.

J'expose ici sommairement la technique de chaque série d'expériences et leurs résultats:

I.er Groupe. — En provoquant dans le tissus sous-cutané une infection localisée avec une culture de streptocoques arthrophiles de virulence moyenne et en l'étudiant pendant les premiers jours de son développement, j'ai pu démontrer que déjà 48 hs. après le commencement de la lésion focale, l'introdermoréaction à l'antigène streptococcique homologue, se manifeste comme nettement positive et que cette positivité peut cependant encore augmenter dans les jours suivants. De plus, dès la 72.ème heure, il est possible de mettre en évidence la présence dans le sang d'agglutinines qui se maintiennent cependant, aussi dans les jours suivants, à des taux assez bas (1 : 25).

On a pu aussi établir la spécificité nette de l'intradermoréaction à l'antigène streptococcique homologue, par rapport à celui utilisé pour provoquer la lésion focale, et en comparant avec d'autres antigène streptococciques ayant le même dégré de toxicité.

II.ème Groupe. — En provoquant une lésion focale (sous-cutanée ou intra-articulaire dans un genou) avec de vieilles cultures de strepto-

cocques dont l'absence de vitalité a été contrôlée, l'intradermoréaction avec l'antigène homologue fut toujours négative. Elle le fut même lorsque par réinjections successives (le plus souvent par voie sous-cutanée) de suspensions du même streptocoque, on arriva à obtenir dans le sang des anticorps en quantité notable (titres d'agglutination 1 : 400 – 1 : 800). Ce fait doit être probablement en rapport avec l'extinction facile et rapide de la lésion focale, obtenue par des lysats de cultures; au niveau de cette lésion, la durée de l'absorption de l'antigène bactérien viendrait ainsi à manquer, durée qui me semble avoir une valeur fondamentale pour le déterminisme de ces modifications de réactivité tissulaire que nous avons constatées dans le I.er groupe d'expériences.

III.ème Groupe. — En injectant dans le tissus sous-cutané ou dans un genou, un streptocoque fortement toxique et pyogène, j'ai obtenu, au lieu d'une lésion localisée et circonscrite comme dans le groupe I, de larges abcès des tissus sous-cutanés, ou des arthrites graves avec formation abondante de pus et de vastes phénomènes destructifs, qui ont même entrainé la mort de l'animal en un nombre assez limité de jours.

Dans ce groupe d'expériences, l'intradermoréaction vis à vis de ce streptocoque fut toujours négative, tandis que parallèlement les agglutinines étaient présentes dans le sang, et, dans certains cas même, à des titres très élevés (1 : 800). Il en résulte donc que le type des réactions locales et générales, provoquées par le streptocoque dans l'organisme, a une grande importance dans la détermination des modifications des réactions au niveau des tissus et que celles-ci sont indépendantes de la production des anti-corps circulants dans le sang.

IV.ème Groupe. — L'on sait, par les recherches de Swift, que le meilleur moyen pour obtenir une hyperréactivité cutanée au streptocoque est de provoquer chez l'animal de petits foyers infectieux répétés. J'ai pu confirmer ce résultat, en me servant pour les inoculations sous-cutanées, renouvelées à la distance de 7 à 10 jours, de plusieurs souches de streptocoques arthrophiles et peu virulents. J'ai ainsi obtenu des intradermoréactions fortement positives vi-à-vis du streptocoque avec lequel les foyers avaient été provoqués, tandis qu'elles furent toujours négatives vis-à-vis d'autres streptocoques de toxicité égale et même vis-à-vis d'autres antigènes bactériens (suspension de B. coli tué par la chaleur). J'ai pu même constater la présence constante dans le sang d'agglutinines à des titres plus ou moins élevés (de 1 : 50 à 1 : 800) selon le type de streptocoque employé et les propriétés agglutinogènes de chacun d'eux.

V.ème Groupe. — J'ai étudié dans cette série d'expériences l'action que peut avoir sur les réactions cutanées et sur la production d'anticorps un traitement par injections répètées, sous-cutanées et intraveineuses,

de suspensions de streptococques morts, et l'influence que peut exercer sur des animaux ainsi traités précédemment, une infection focale streptococcique ultérieure.

J'ai constaté que les injections intraveineuses répètées de germes morts, tout on pouvant déterminer la formation d'anticorps dans le sang à des titres même très élevés (jusqu'à 1 : 51.200), ne produisent cependant presque pas de changements dans la cuti-réactivité vis-à-vis du streptocoque employé, tandis que chez quelques animaux il est possible ed trouver une légère hyper-réactivité vis-à-vis d'autres souches de streptocoques (cette dernière constatation concorde avec ce qui a été assez récemment publié par Böhmig). En outre, une injection sous-cutanée ultérieure de cultures de streptocoques chez des animaux ainsi immunisés, si elle détermine d'un côté une réaction locale plus faible que chez des animaux normaux, ne réussit plus à modifier dans un sens hyperergique la réactivité cutanée, car les intradermoréactions restent négatives ou assez faiblement positives chez un nombre limité d'animaux.

Tandis que des injections renouvelées par voie sous-cutanée avec les mêmes quantités de streptocoques morts, provoquent chez tous les animaux une production réduite d'anticorps en circulation, dans quelques cas, elles ne modifient pas la cuti-réactivité vis-à-vis de ce même streptocoque, et dans d'autres elles déterminent une faible hyper-réactivité, cependant toujours inférieure à celle qu'on peut obtenir avec des injections répetées de germes vivants (voir groupe IV). Quand à la suite de ce traitement, on provoque un foyer infectieux streptococcique, on voit se déclarer rapidement une hyperergie cutanée, qui se manifeste par des intradermoréactions nettement positives vis-à-vis de l'antigène streptococcique homologue à celui qui avait servi à provoquer l'infection focale et avec lequel on avait fait le traitement préalable.

J'adresse à M. le Prof. V. Chini, pour les conseils qu'il a bien voulu me donner au cours de ces expériences, mes remercîments les plus vifs.

Institut de Clinique Médicale Générale de la R. Université de Rome.

MAGRASSI FLAVIANO. – **Contribution ultérieure a l'anatomo-pathologie de l'infection focale expérimentale.**

Par des recherches précédentes, j'avais pu démontrer que, au moyen d'une infection focale, obtenue en injectant des cultures de streptocoques arthrophiles peu virulents par voie sous-cutanée ou intra-articulaire, il était possible de provoquer dans l'organisme une granulomatose localisée dans tous les tissus vasculo-connectivaux, granulomatose qu'on pouvait

rapprocher de celle considérée comme caractéristique du rhéumatisme articulaire aigu.

En prenant ces premiers résultats comme point de départ, on en venait logiquement à se demander:

1) si une inflammation locale obtenue du moyen des lysats de cultures streptococciques, c'est-à-dire avec des germes qui n'étaient pas vivants, était capable de déterminer des réactions connectivales semblables à celles qu'on a précédemment décrites;

2) s'il était possible d'obtenir avec d'autres espèces de germes des résultats semblables à ceux obtenus avec un foyer infectieux streptococcique.

C'est dans le but de répondre à ces questions que j'ai fait les expériences dont je communique sommairement les résultats.

J'ai expérimenté en soumettant les animaux à des injections des lysats de cultures streptococciques, dont l'absence de vitalité avait été contrôlée, et provoquant ainsi dans le tissus sous-cutané ou dans une articulation une inflammation limitée circonscrite (dont la durée cependant n'est que de quelques jours); dans quelques cas, on pratiqua une ou plusieurs réinjections avec les mêmes lysats ou avec des suspensions de germes morts.

Mais, aussi bien dans un cas que dans l'autre, ce n'est que très rarement que j'ai obtenu, dans les tissus synoviaux des articulations (surtout chez des animaux sacrifiés peu de jours après le commencement du traitement), de petits nodules du type monocytaire-histiocytaire presque toujours en rapport avec le stratum réticulo-histiocytaire superficiel. Ce n'est que plus rarement encore, que j'ai observé des groupements de cellules monocytaires parmi les fibres myocardiques.

En tout cas la systématisation et la généralisation de la granulomatose connectivale ont fait complètement défaut.

J'ai ensuite expérimenté sur deux autres groupes d'animaux en leur injectant par voie sous-cutanée ou intra-articulaire (genou), aux uns des cultures de *staphylococcus aureus*, aux autres des cultures de *B. coli*. A quelques uns d'entre eux, j'ai réinjecté (soit en une, soit en plusieurs fois), par voie intraveineuse ou sous-cutanée, des suspensions de germes homologues tués par la chaleur. Les animaux furent ensuite sacrifiés à des intervalles de temps différents à partir du début du traitement.

Chez aucun des animaux porteurs d'un foyer staphylococcique, je n'ai pu remarquer le moindre signe de formations nodulaires monocytaires-histiocytaires dans le système mésenchymal.

Au contraire, parmi ceux qui avaient été pareillement traités avec le *B. coli*, à côté d'une majorité de cas tout à fait négatifs, je pus remarquer

chez quelques uns, soit dans les tissus synoviaux articulaires, soit dans les tissus du myocarde, des lésions tout à fait semblables pour l'aspect et la fine structure histologique à celles que j'ai décrites dans l'infection expérimentale par foyers streptococciques. Elles leur étaient cependant inférieures en intensité et en diffusion.

Il me semble donc possible de tirer de ces résultats expérimentaux les conclusions suivantes:

1) Par une inflammation circonscrite, obtenue avec des streptocoques morts, il n'est pas possible de provoquer dans l'organisme cette granulomatose connectivale généralisée qu'on peut au contraire provoquer au moyen d'un foyer infectieux obtenue par inoculation de germes vivants. Cela dépend probablement de ce que l'inflammation circunscrite provoquée avec des germes morts s'éteint facilement et rapidement. A son niveau, l'absorption continuelle de l'antigène bactérien pendant une durée de temps suffisamment longue fait défaut.

2) Le streptocoque est probablement un des germes plus aptes à provoquer dans l'organisme, en partant d'un foyer infectieux, des lésions généralisées de type granulomateux dans le système vasculo-connectival. Il est cependant possible d'obtenir des lésions semblables au cours de l'évolution de foyers du à d'autres germes (p. ex. le *B. coli*). Pourtant, ces lésions sont, en importance, en intensité et comme diffusion, moins importantes que celles obtenues avec le streptocoque.

J'adresse à M. le Prof. V. Chini, pour les conseils qu'il a bien voulu me donner au cours de ces expériences, mes remercîments les plus vifs.

Institut de Clinique Médicale Générale de la R. Université de Rome.

BUONOMINI G. – **Le phénomène des variations étudié sur 28 souches de B. d'Eberth-Gaffky.**

Le phénomène de la variation, d'après la conception qui a le plus de crédit (Arkwright), est causé par des influences extérieures sur l'élément bactérien. L'apparition spontanée d'une variante n'est pas très admissible, puisque nous ne pouvons pas penser que dans un être agame existe une force contraire à la conservation de l'espèce (Petragnani); mais nous sommes portés à attribuer un tel événement à l'action plus ou moins prolongée et violente d'un facteur extérieur sur des conditions d'équilibre physico-chimique des protoplasmes.

Comme thèse générale nous devons penser que même les milieux courants de culture, tout en étant bons, ne constituent pas l'ambiance

de vie idéale pour tous les germes, surtout quand ceux-la sont épuisés par le développement tumultueux, *qui à lui seul* représente une incitation vers des processus de variation.

En partant de ce point de vue, je me suis proposé d'observer si par des cultures dans des milieux nutritifs ordinaires et par des actions stimulantes minimes, pouvant rentrer dans la technique courante de laboratoire, il était possible de mettre en évidence des phénomènes de variation du bacille typhique. Avant de procéder à la description sommaire des résultats obtenus dans mes expériences, je crois opportun de préciser la signification des expression dont je me servirai. On a souvent employé des expressions semblables avec une signification différente, en créant ainsi de notables difficultés pour l'interprétation des données bibliographiques et une certaine confusion. D'après ce qui a été convenu dans notre École, je me servirai des notations S, R, Sr, SR, sR pour indiquer des types de colonies, et j'entends toujours me référer ainsi aux caractéristiques morphologiques de ceux-ci, tirées de l'examen direct, de la structure microscopique, confirmées par les modalités de leur développement en bouillon et par leur façon de se comporter en solutions salines et de trypaflavine. Tandis que les notations S et R signifieront les variantes extrèmes, qui pour le bacille typhique peuvent encore mièux se définir par SM (S mobile) SNM (S immobile), RM (R mobile) et RNM (R immobile), les notations Sr SR sR signifieront des types de colonies intermédiaires avec aspect plus ou moins lisse ou rude.

Par contre, je me servirai du signe H pour désigner l'antigène thermolabile flagellaire, du symbole O pour l'antigène somatique thermostabile spécifique, du symbole R pour l'antigène thermostabile particulier (White, Goyle, Arkwright et d'autres) de la forme R. Je me tiendrai à la règle de faire précéder les symboles par les mots *forme* ou *type* (S, R, etc.) et *antigène* (H, O, R) pour mieux en spécifier la signification. Je ne me servirai pas du symbole O, d'après Hadley, pour indiquer des types intermédiaires, sauf lorsque l'examen immunologique les montrerait avec la configuration antigènique décrite par cet auteur. Je crois que la dénomination de Hadley ne peut pas être entièrement abandonée, parce qu'elle se prête assez bien à définir la zone intermédiaire dans laquelle flotte une souche bactérienne et où l'on trouve représentés, dans des proportions différentes pour chaque type, les trois antigènes H, O et R, avec une prédominance de l'antigéne somatique spécifique O, centre du cycle antigénique S ⟶ O ⟶ R.

Les souches de B. typhiques, sur les quelles j'ai pu faire mes remarques, ont étées 28. Parmi celles-ci, quatorze (du n. 1 au n. 14) appartenaient à la collection du Laboratoire, et leur histoire m'échappe complètement. Les autres (du n. 95 au n. 108) avaient été isolés, par moi

même sur milieu de WILSON-BLAIR, de fèces de malades atteints de fièvre typhoïde, en 1929 et 1930.

Ayant recouru au vieillissement, pendant quatre mois, sur gélose, j'ai pu remarquer que sur les 28 souches prises en considération elles sont restées sans variation dans la proportion de 53,5%; 35,7% d'entre elles ont présenté en faible quantité des formes intermédiaires Sr et SR; 7% environ, elles ont montré 0,5% d'éléments R vis-à-vis des formes Sr. Enfin 3,8% seulement ont manifesté une variation complète en R.

Au contraire en répétant les périodes de vieillissement pendant 3 fois consécutives, 46,1% seulement des souches est resté sans variation; 38,4% a présenté une remarquable impulsion dissociative, avec apparition de colonies intermédiaires de types différent, et 15,5% a paru totaletion de colonies intermédiaires de type varié, et 15,5% a paru totalement varié dans un type intermédiaire SR.

Mais, en comparaison, les processus de variation évoluent avec un plus grande intensité dans les milieux liquides. En effet, en soumettant au vieillissement soit dans du bouillon, tant dans de petites (5 cc.) que dans de fortes (20 cc. et 200 cc.) quantités du milieu, de nombreuses souches (nn. 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 104, 105, 107, 7, 3,1) j'ai pu remarquer chez toutes l'apparition de formes intermédiaires Sr, SR, sR; pour quelque unes (nn. 98, 100, 104, 7) j'ai pu isoler des variantes extrèmes S et R. Mais si le vieillissement survient dans des conditions d'anaérobiose relative (en protégeant la culture en bouillon sous une épaisse couche d'huile de vaseline) l'impulsion dissociative paraît être sensiblement moindre que dans les conditions normales. On pourrait attribuer cela au fait que le développement du bacille typhique étant diminué dans ce cas, les produits cataboliques viennent s'accumuler en proportion moindre dans le liquide de culture.

En évitant ainsi, l'accumulation excessive de ces substances, et en accélérant les passages, le phènoméne dissociatif devrait logiquement diminuer.

En effet, en soumettant 7 souches de bacilles typhiques à 25 repiquages quotidiens en bouillon ordinaire, je n'ai pas pu observer des variantes extrèmes R, mais seulement des formes intérmédiaries Sr et SR, en faible proportion par rapport à la masse bactérienne totale. Mais lorsque les passages fréquents sont réalisés dans des quantités plus considérables de milieu liquide on observe une action positivement excitante. Dans toutes les expériences, on a aussi tenu compte de la concentration en ions hydrogène des milieux; celle-ci s'est constamment maintenue autour d'un pH de 7,2. Cette concentration en ions d'hydrogène ne semble pas avoir eu par elle même d'influence sur le processus de variation.

Par les différents procédés que je viens d'énumérer, de 11 souches,

parmi 28 que j'ai examinée, j'ai pu isoler, des variantes extrèmes RM et RNM, des formes SM et quelques types intermédiaires Sr et sR, à peu près stables. Sur ce matériel, j'ai fait une étude systèmatique des caractères morphologiques, culturaux, biochimiques et antigèniques, sans négliger de prendre en considération la stabilité des variantes obtenues et en tâchant de les maintenir à l'état de pureté au moyen de procédés sélectifs.

Je peux résumer les résultats de mes recherches de la façon suivante:

1°) Les cultures normales de souches typhiques, telles qu'elles sont conservées normalement au laboratoire, peuvent être considérées dans leur ensamble comme ayant des caractéristiques intérmédiaires entre les variantes extrèmes S et R.

2°) Des cultures normales il est possible d'isoler, des variantes extrêmes S et R, dans leurs variétés mobiles et immobiles, par des procédés différents. J'ai obtenu:

a) Dissociation par les milieux de culture ordinaires (gélose et bouillon) à pH = 7,2 suivant la technique habituelle d'isolements (scrupuleusement suivie).

b) Toutes les souches examinées n'ont pas présenté la même tendance à la variation, et tous les éléments d'une même souche bactérienne n'ont pas été influencés de la même façon par la même action stimulante.

Ordinairement, j'ai observé que seuls quelques éléments d'une culture subissent cette excitation à la variation.

c) Les types S ont montré une remarquable tendance à varier vers R; mais un tel processus s'est, d'habitude, arrêté à l'état initial, dans lequel l'essai antigénique à démontré que la fraction R, est representée par une petite portion de l'élément bactérien.

d) En général le passage de S à R n'est pas survenu d'une façon totale et soudaine, mais par une transformation graduelle, pendant laquelle on avait l'apparition de types intermédiaires bien identificables par le caractère des colonies, par l'ensemble des caractères culturaux et par la valeur antigènique. Cette transformation peut être représentée par le schèma suivant:



$$S \rightleftarrows Sr \rightleftarrows SR \rightleftarrows sR \rightleftarrows R.$$

e) Bienque les types intermédiaires soient en règle générale instables, ils n'évoluent parfois, cependant ni vers S ni vers R. Le fait que d'innombrables sélections n'amènent pas toujours à individualiser des formes variées extrêmes, et que même l'examen sérologique de ces types intermédiaires démontre qu'ils sont munis même de l'antigène

varié, appuyerait l'hypothèse d'ARKWRIGHT, d'après laquelle chaque élément contiendrai un antigène incomplètement varié.

f) Les types R ne sont pas resté tous également stables. En général, les formes immobiles se sont maintenues telles, tandis que les types mobiles ont montré une tendance plus facile à la régression. Pendant le processus régressif, je n'ai point observé un retour soudain à la forme S, mais un retour graduel passant par les types intermédiaires que j'ai déjà mentionnés: cependant je n'ai jamais observé une régression complète à une forme S pure.

g) Les procédés sélectifs, que j'ai trouvé d'importance fondamentale pour amener une variante à un stade de pureté, n'ont eu aucune influence pour déterminer le processus de variation.

4º) On confirme encore une fois ce qui avait été remarqué par KRÛSE, BAERTHLEIN, EISENBERG, FEILER et d'autres, c'est-à-dire que les milieux solides sont propres à garantir une plus grande stabilité tant pour les types normaux que pour les variantes.

5º) Les passages rapides en bouillon, que MAZZETTI avait trouvé de si grande utilité dans l'étude des variantes du *B. Anthracis*, ne constituent une stimulation particulière pour la variation du *B. Typhi*. En cela, mes observations concordent avec celles de JORDAN et FEILER, qui en employant ce milieu obtinrent une augmentation de la fraction S et una réversion de formes R en S.

6º) D'après ce qu'a déjà été observé et largement démontré par SOULE et par HADLEY, même pour le bacille typhique la culture dans une quantité notable de liquide accélère le processus dissociatif.

7º) Le vieillissement en bouillon se prête très bien à la démonstration de la forme variée R; mais même ce stimulus est relative aux caractéristiques particulières de chaque souches et à celles des chaque éléments pour chaque culture.

8º) L'examen des caractéristiques biochimiques des variantes n'a montré aucune diversité particulière entre les formes S, les formes intermédiaires et les formes R.

Ainsi, même lorsque quelques souches ont montré une activité fermentative inaccoutumée particulière vis-à-vis d'un sucre, j'ai remarqué la même caractéristique de fermentation tant avec les formes S qu'avec les formes R.

9º) Le vieillissement dans le lait n'a aucune action particulière sur les types variés; mais confirmant ce qui a été fait par ZLATOGOROFF, il paraît au contraire qu'on puisse employer ce milieu comme stabilisateur des variantes. Par contre, ces rèpiquages successifs et rapprochés

dans le lait incitent le processus dissociatif de S en R, ou la régression de R en S.

10°) La « starvation » n'a montré aucune influence sur la régression des formes R en S.

11°) D'accord avec ce que la plupart des auteurs rapportent, les formes R que j'ai isolées se sont montrés complètement dépourvues de virulence par rapport aux formes S.

12°) L'examen des constituants antigèniques m'amène à confirmer en partie tout ce que l'on trouve déjà dans la littérature à ce propos:

a) L'antigène thermolabile est partiellement lié à l'appareil ciliaire et est l'agent de l'agglutination floconneuse. Cet antigène H est commun à S et à R, dans leur variétés mobiles.

b) Entre les variantes S et R il existe une différence dans leur antigène somatique thermostabile.

c) La thermorésistance de l'antigène somatique est cependant assez relative, puisque celui-ci perd beaucoup de sa faculté d'agglutination et, dans quelques cas, se dénature en tant qu'agglutinogène.

d) Je confirme que la thermorésistance de l'antigène somatique R est très inférieuse à celle de l'antigène somatique O.

e) Le processus de variation de S en R comporte la perte graduelle de l'antigène somatique O, qui est substitué par l'antigène R.

f) Parmi mes souches, j'ai rarement observé de formes S complètement dépourvues d'antigène R, pas plus que de formes R complètement dépourvues d'antigène O. Dans les variantes possédant toutes les caractéristiques du type S ou du type R, j'ai retrouvé le mélange des trois antigènes H, O et R en proportions différentes.

g) Je confirme l'existence de types intermédiaires qui ont la constitution antigènique conforme au schèma de la forme O de HADLEY.

h) L'injection d'émulsions chauffées à 100° C. provoque l'apparition de très petites quantités d'agglutinines flagellaires.

i) L'injection d'émulsion de formes R pures chauffées à 100° C. provoque l'apparition d'agglutinines somatiques O.

Institut d'Hygiène de la R. Université de Sienne.

Direttore responsabile: Dott. Prof. A. ZIRONI

INDUSTRIE GRAFICHE ITALIANE STUCCHI — MILANO, Via S. Damiano, 16 - 1933-XI.

EMILE ROUX
1853-1933

ALBERT CALMETTE
1863-1933

En moins de huit jours, la mort enlevait à l'Institut Pasteur (le 29 Octobre) son sous-directeur, le Docteur CALMETTE, et (le 3 Novembre) son directeur, le Docteur ROUX, collaborateur de PASTEUR, dépositaire de sa pensée et continuateur de son oeuvre. Non seulement la science est en deuil, mais l'humanité perd, avec eux, deux de ses plus grands bienfaiteurs.

***

PIERRE-PAUL-EMILE ROUX, né le 17 Décembre 1853, à Confolens (Charente), fit ses études médicales. Il débuta comme préparateur d'un de ses anciens maîtres de chimie: DUCLAUX.

Attaché, en 1878, à PASTEUR, il collabora d'abord à tous ses travaux (analyse des vins, recherches sur le choléra des poules et la bactéridie charbonneuse). En 1883, avec NOCARD, STRAUSS et THUILLIER, il étudia le choléra en Egypte et, à son retour, en 1884, il participa aux travaux de PASTEUR sur la rage. De 1885 à 1889, il publia diverses recherches sur le charbon et le rouget. Ses études avec CHAMBERLAND, puis YERSIN, sur les toxines microbiennes devaient l'amener à la mise au point du sérum antidiphtérique qui fut d'emblée, au Congrès de Budapest, en 1894, l'apothéose de sa carrière, ouvrant à la médecine les vastes horizons nouveaux de la sérothérapie.

Il succéda à DUCLAUX comme directeur de l'Institut Pasteur, en 1904. L'Académie de Médecine l'avait accueilli en 1895, l'Académie des Sciences en 1899. Chevalier de la Légion d'Honneur en 1884, à son retour d'Egypte, officier après la mise au point du sérum antidiphtérique, il avait été nommé grand-croix en 1920.

Le génie scientifique d'EMILE ROUX se manifesta lorsqu'avec YERSIN il isola la toxine diphtérique. « A peine PASTEUR venait-il d'établir le rôle des infiniment petits dans la maladie, que son élève démontrait leur manière d'agir. On disait à ce moment, parmi les jeunes élèves de l'Ecole Normale »: « Une grande découverte vient encore d'être faite chez Monsieur PASTEUR: c'est celle de Mr ROUX ». (R. Legroux). De la constatation de l'action des toxines microbiennes C. FRAENKEL, puis BEHRING et KITASATO, déduisirent le mode de réaction des animaux

aux poisons secrétés par le microbe. Si le principe de la sérothérapie antidiphtérique a été établi par BEHRING (et ROUX avait tenu à rendre lui-même cette justice au savant allemand) ce qui était nouveau dans ses travaux, c'était la réalisation pratique de la sérothérapie. Effectivement, une émotion profonde s'empara de monde entier lorsque ROUX présenta, au Congrès de Budapest, sa communication (en collaboration avec L. MARTIN et CHAILLOU) sur la sérothérapie antidiphtérique et ses résultats. Depuis le jour où il révéla ce nouveau traitement, la préparation du sérum n'a subi que des modifications de détail: d'emblée, et dans son ensemble, l'oeuvre était parfaitement au point. En enrayant l'effroyable mortalité enfantine due à la diphtérie, le Dr ROUX avait acquis son titre immortel de gloire d'être le sauveteur des petits enfants.

Si la découverte pratique de la sérothérapie antidiphtérique est le point culminant de son oeuvre, le Dr ROUX n'a jamais cessé de poursuivre ses travaux sur la question en conseillant et en dirigeant ses collaborateurs de l'Institut Pasteur. La découverte par RAMON de l'anatoxine diphtérique, aujourd'hui partout employée, procède directement des recherches antérieures du Dr ROUX sur la toxine et de ses conseils. Au-dessus de tous plane le grand nom de PASTEUR; ROUX en a été l'illustre continuateur: il nous a donné le remède curatif de la diphtérie; il a guidé RAMON vers la découverte de la vaccination. La grandeur de l'oeuvre réside, aussi bien dans ses admirables conséquences pratiques que dans l'effort tenace, continu, lumineux et logique, qui, par-dessus trois générations de savants, relie, chaînon par chaînon, tous ces travaux. C'est de la plus belle tradition pastorienne.

Bien que la puissance de son imagination ait permis au Dr ROUX de faire les plus grandes découvertes de notre époque, il savait discerner aussitôt, avec justesse et précision, la part qui revenait à l'hypothèse et celle qui relevait de la raison avec toutes les possibilités, ou non, de contrôle par les méthodes de laboratoire. Nul n'excellait comme lui, soit avec ses collaborateurs, soit dans les Sociétés savantes, à exposer brièvement, à traits nets et bien formulés, une question complexe, à résumer une discussion ardue, à mettre au point deux opinions opposées en montrant, en deux mots, ce qui était dans chaque thèse: erreur,hypothèse ou vérité. Aussi, ses interventions étaient-elles toujours courtes et décisives. Ses écrits, comme ses paroles, étaient des modèles de la clarté et de la logique de la langue française.

De toutes les commissions, de tous les conseils, de tous les comités il fut le guide de tous ceux qui eurent à s'occuper d'hygiène en France. Une discussion de ces commissions, présidée par lui, était toujours brève, suggestive et féconde. Quand il avait conclu ,il ne restait plus rien à dire. C'est lui qui, pendant le guerre, eut à surveiller en France tous les

services de sérothérapie, à coordonner les recherches bactériologiques et à poursuivre, aux armées, toutes les enquêtes épidémiologiques. C'est dire encore combien, en ces circonstances, il a sauvé de vies humaines.

Contraint, par sa santé, à de grands ménagements, il ne voulut, bien qu'il y ait contribué largement par ses suggestions, ses conseils et son enseignement, laisser associer son nom à aucun des travaux qui, depuis la découverte de la sérothérapie, ont illustré l'Institut Pasteur. Mais il fut, au-delà même de ses collaborateurs immédiats, un merveilleux « chef d'école ». C'est lui qui créa les cours de microbiologie de l'Institut Pasteur destinés à instruire les médecins français et étrangers que passionnaient cette science. Il ne cessait ensuite de guider ses élèves « les écoutant tous, du plus connu au plus modeste, semant ses idées pour que d'autres les fassent mûrir et germer ». Il n'est guère actuellement de microbiologiste qui ne revendique l'honneur de se reconnaître pour son disciple.

Ce fut aussi un grand organisateur. Il succèda à DUCLAUX à la Direction de l'Institut Pasteur (la première institution consacrée, dans le monde, à la bactériologie). Il en avait surveillé la construction et l'aménagement. Il fit installer l'annexe de GARCHES où sont rassemblés les chevaux producteurs de sérum, et qui est aujourd'hui un modèle d'institut sérothérapique. Non seulement il administrait l'Institut Pasteur de Paris, avec ses multiples services, ses laboratoires, son hôpital, mais il contrôlait encore tous les Instituts Pasteur de province et des colonies, sans parler des nombreux conseils qu'on lui demandait un peu partout de l'étranger.

Embrassant tous les domaines, son esprit très vif comprenait aussitôt et acceptait tous les raisonnements; il en saisissait l'essentiel et rendait claire la question à ceux qui s'exprimaient d'une façon confuse. Il avait foi dans la science, la faisait aimer et apprenait à la servir. Ne se souciant pour lui-même ni des titres ni des honneurs, il n'estimait en chaque homme que sa valeur intellectuelle et morale. Aussi, accueillait-il tous les collaborateurs même les plus modestes, écoutant, sans parti pris, toutes leurs suggestions. Par contre « il ne tolérait pas l'erreur et, aimant l'action détestait la négligence ou le dilettantisme ». Lorsqu'il découvrait quelque intrigue ou quelque vilenie dans un de ses services, ses colères, très redoutées, étaient naïves et violentes. Elles contrastaient avec l'inépuisable bonté qu'il manifestait particulièrement aux faibles, aux malades et aux enfants, étant universellement réputé pour sa bienfaisance. Il ne tira jamais personnellement aucun profit matériel de ses découvertes, consacrant tous les traitements exceptionnels, prix ou récompenses qu'il obtint à l'entretien et au développement des laboratoires de l'Institut Pasteur et de l'Hopital.

Qui n'a vu, à l'économat, Mr ROUX assis sur une mauvais chaise, en train de trier sur ses genoux son volumineux courrier quotidien; qui n'a vu la cellule d'hôpital où il vivait depuis 1916, au dernier étage des services hospitaliers modèles et entièrement gratuits qu'il avait créés; qui n'a vu son mobilier de fer avec une petite table en bois encombrée de livres et de papiers, peut difficilement se faire une idée de l'extrême simplicité avec laquelle vivait cet illustre savant. Il consacrait ses matinées aux besognes administratives, ses après-midi aux travaux scientifiques ou aux séances des diverses Académies et une partie de ses nuits à la lecture et à la critique de tous les travaux qu'on lui soumettait: du plus éminent au plus modeste. Le but unique de cette vie, toute de simplicité, était de travailler et de faire aimer le travail autour de lui. Ses derniers jours furent bouleversés par la mort du Dr CALMETTE, qu'il affectionnait, et il demandait sans cesse: « Que fait-on dans les services de CALMETTE ? » Ses dernières préoccupations, comme pendant toute sa vie, furent pour l'Institut: « Travaille-t-on dans les laboratoires »? Tel était l'homme que tout le monde appelait, sans lui donner jamais aucun titre: « Monsieur ROUX » avec la même déférence qui, quarante ans après sa disparition, fait appeler encore PASTEUR, par ses élèves et ses disciples: « Monsieur PASTEUR ».

« L'ascétisme de Monsieur ROUX, son mépris des choses temporelles sa dureté vis-à-vis de lui–même, la haute philosophie, l'énergie de ce laïque évoquaient, en notre siècle, la vie d'un saint ». (R. Debré).

Né à Nice, en 1863, ALBERT CALMETTE débuta comme jeune médecin de marine, par des campagnes en Chine avec l'amiral COURBET (1884-1885), au Gabon (1886-1887) puis à Saint-Pierre et Miquelon (1890), étudiant en Chine le choléra et les filaires, en Afrique la maladie du sommeil. Rentré provisoirement en France, en 1890, il est présenté à PASTEUR et devient l'élève de ROUX. Aussi, est-il bientôt envoyé à Saïgon pour créer un centre de vaccination antivariolique, un service de vaccination antirabique et un laboratoire de médecine expérimentale. Il fut donc directeur du premier institut antirabique fondé en Extrême-Orient (études sur le choléra, la dysenterie, les abcès hépatiques ,la fermentation alcoolique du riz par les mucédinées, et enfin sur les venins des serpents). Rentré à nouveau en France, en 1893, il fut chargé, en 1895, d'organiser l'Institut Pasteur de Lille et presque en même temps nommé chargé de cours puis, professeur titulaire de bactériologie à la chaire d'hygiène et de bactériologie de l'Université de Lille. C'est à cette époque, à l'Institut Pasteur de Lille qu'il complèta ses études sur les venins, aboutissant à la découverte et à la mise en pratique de la sérothérapie antivenimeuse.

C'est là aussi qu'il commença, avec C. Guérin, ses études sur le bacille tuberculeux et en particulier l'atténuation d'une souche de bacille bovin très virulent qui, après 230 passages pratiqués patiemment en milieux biliés avec Guérin, pendant treize années, devait l'amener à obtenir la souche inoffensive B. C. G.

Après des missions temporaires à Porto, où il arrêta une épidémie de peste bubonique, à Alger et à Athènes où il fonda des Instituts Pasteur, il fut appelé à succéder à Metchnikof, en 1917, à l'Institut Pasteur de Paris.

Grâce au Dr Roux, qui ne lui ménagea jamais ni son estime ni son affection, il put cumuler, avec ses fonctions administratives de sous-directeur de l'Institut, ses études sur la tuberculose dans lesquelles il se spécialisa à partir de ce moment avec ses collaborateurs de la première heure: C. Guérin, A. Boquet, L. Nègre. Commencés dans de modestes locaux, ses travaux devaient aboutir à la création de magnifiques laboratoires organisés par lui et pour lui, véritable institut, où il avait groupé les chercheurs passionnés par l'étude bactériologique et immunologique de la tuberculose. C'est là qu'il organisa, après les premiers assais de M. Weil-Hallé, la prémunition de la tuberculose chez l'homme.

A la fois organisateur et savant, le Dr Calmette dirigeait avec autorité et affabilité cet institut où le vaccin (B.C.G.) est fabriqué, contrôlé, vérifié, dans des laboratoires modèles entièrement spécialisés pour cette préparation et sans aucune communication avec le reste des locaux destinés à l'étude et à la manipulation des bacilles tuberculeux pathogènes,

Médecin-Inspecteur Général de l'armée coloniale depuis 1908, le Dr Calmette avait été élu à l'Académie de Médecine en 1919, à l'Académie des Sciences en 1927; il était grand-croix de la Légion d'Honneur depuis 1926.

Dès ses débuts comme médecin de marine aux colonies, Calmette s'était trouvé, comme il le disait lui-même, « à une rude école, combien profitable à ma jeune expérience », obligé de s'initier seul aux cultures microbiennes, de soigner les malades, d'opérer les blessés, de pratiquer des accouchements.

Il est, lui aussi, par excellence, de la grande lignée pastorienne: « Pasteur avait appris aux brasseurs et aux viticulteurs de France les « méthodes de fermentation rationnelles. Albert Calmette allait ap-« prendre aux colons d'Indo-Chine la fabrication des alcools industriels, « à partir des matières amylacées dont ils disposaient. Pasteur avait vaincu « les chiens enragés; Calmette allait avoir raison des morsures du « cobra. Le Dr Roux avait neutralisé le croup par son sérum antidiph-« térique; Calmette devait créer, avec Borrel, un sérum antipesteux ».

A lui, enfin, était réservé de faire passer dans la pratique chez l'homme la prémunition contre la dernier mal qui, avec le cancer, défie encore la thérapeutique: la tuberculose.

Le Dr CALMETTE, en même temps qu'un bactériologiste, était un hygièniste et un admirable organisateur. A Lille, il s'occupa de l'épuration des eaux, créant dans les faubourgs une petite usine d'épuration biologique. Ses études sur la fermentation du riz par les mucédinées reçurent des applications industrielles. C'est à Lille aussi qu'il organisa le premier dispensaire antituberculeux (dispensaire EMILE ROUX) ainsi qu'une école de médecins et d'infirmiers qui devaient servir de modèles aux nombreux centres analogues qui furent créés par la suite. Sa dernière oeuvre: les services de la tuberculose, véritable institut dans l'Institut Pasteur de Paris, est un modèle d'organisation. Les renseignements recueillis sur les effets du B. C. G. dans le monde entier y sont classés dans un fichier soigneusement tenu à jour et permettant de suivre, pas à pas, les résultsts de cette campagne hygiènique poursuivie avec ténacité et méthode.

Le Dr CALMETTE avait une âme sensible; il eût à traverser des heures pénibles, soit lorsqu'il subit à Lille toutes les rigueurs de l'invasion de son pays, soit au moment de la lamentable affaire de Lubeck. A ce moment, en particulier, bien qu'il n'y eût aucune responsabilité, il vécut de véritables moments d'angoisse morale. Ses collaborateurs et ses intimes savaient seuls à quel point il gardait un vif souvenir de ces épreuves. Néanmoins, son existence si remplie par le travail fut heureuse. Il était accueillant, d'une tendre bonté qui n'excluait pas l'énergie. Grâce à ses belles qualités et à son affabilité, il exerçait sur tous ceux qui l'approchaient une influence rayonnante « sa douceur, sa simplicité, sa haute culture faisaient le charme des entretiens qu'il aimait à poursuivre avec ses collaborateurs, ses élèves et ses amis ».

***

Le destin qui avait réuni dans la vie les Docteurs ROUX et CALMETTE pour une amicale et féconde collaboration, vient de les réunir aussi dans la mort. Cette double disparition, presque simultanée, frappe douloureusement les Pastoriens de toutes les nations et tous les milieux scientifiques.

J. BAROTTE.

PETRAGNANI G. – **Premières recherches sur les propriétés antigéniques du " Phénol bactérien TBC ".**

Il y a un an (1) j'ai signalé la propriété particulière possédée par le phénol pur de dissoudre les corps bacillaires.

C'est surtout pour les bacilles tuberculeux que j'ai démontré qu'il est possible de dissoudre plus d'un gramme de couche microbienne de culture fraîche dans 20 gr. de phénol cristallisé.

Après avoir laissé un flacon de « *phénol bactérien tuberculeux* » acidifié par de l'acide sulfurique, pendant plusieurs mois, dans une étuve à 37°, j'en dissolvais une certaine quantité à 1% dans de la solution physiologique, et j'alcalinisais cette solution jusqu'au pH 7,2.

Le liquide obtenu était opalin et, l'ayant laissé en repos absolu, il se forma un léger dépôt.

Ayant fait des préparations avec ce dépôt et avec le liquide, je les colorais par la méthode Ziehl-Neelsen; mais je ne pus remarquer au microscope que des débris et des masses amorphes, acido-résistantes ou bien cyanophiles.

Ce fait concorde avec ceux qui ont été exposés dans les communications rappelées plus haut: mon but a été d'étudier ici les propriétés antigèniques de ce liquide spècial qui contient toutes les particules des corps bacillaires dans un état de dissociation particulière.

L'ayant inoculé à des cobayes tuberculeux, nettement allergiques à la tuberculine, j'ai été trés surpris d'observer que ces animaux réagissaient très peu ou même pas du tout à l'inoculation, dont la dose élevée (jusqu'à 3 cc.) était pratiquée sous la peau, dans le péritoine et même dans les veines.

Ces expériences ne permettent pas encore d'arriver à des conclusions; mais j'ai eu l'impression qu'il s'était manifesté une action bienfaisante sur le processus tuberculeux des cobayes. J'ai chargé mon assistant, le Prof. MAZZETTI, de continuer les expériences pour résoudre cette question.

Institut d'Hygiène et de Bactériologie de l'Université Royale de Siena.

---

(1) *Bulletin*, fasc. X, octobre 1931; fasc. IX, septembre 1932.

PETRAGNANI G. – La floculation de l'" anatoxine " et de l'" anatuberculine " par le phénol.

Ayant ajouté par hazard, du phénol, à la dose de 0,5, soit 1%, à différents échantillons de mon «*anatuberculine pour diagnostic*», j'ai observé que, quelques semaines après, elle se transformait en un liquide ressemblant à du lait sâle, formant des croûtes jaunâtres sur les parois des récipients.

Malgré cette modification de ses caractères organoleptiques, cette «*anatuberculine*» conservait les propriétés allergisantes vis-à-vis des animaux tuberculeux.

Pour approfondir la nature des substances floculantes sous l'action du phénol, j'ai préparé de l' «*anatuberculine pour diagnostic*» nouvelle, en me servant de cultures du bacille tuberculeux faites dans des ballons de liquide synthétique de Sauton: au moment d'ajouter le formol aux cultures, j'en ajoutais aussi dans un ballon contenant du liquide de Sauton stérile, afin de m'en servir comme contrôle.

Pendant un mois, j'ai maintenu ces ballons à 38° C. dans une étuve. Ensuite, j'ai porté le pH à 7.2, j'ai filtré les liquides sur papier, et j'ajoutais à la partie filtrée des cultures (anatuberculine pour diagnostic) et au liquide de Sauton (contrôle) lorsque ces solutions étaient limpides et transparentes, 1% de phénol pur, et je remis le tout à l'étuve.

Deux semaines après, l'anatuberculine était devenue comme du lait sâle, tandis que le liquide de Sauton s'était modifié d'une façon moins prononcée.

Je les centrifugeai: la première resta trouble, lactescente, et le second redevint limpide.

En alcalinisant avec de la soude, on arrive à un point où les deux liquides phénolés redeviennent parfaitement limpides, transparents et d'une couleur jaune ambrée.

Pour dissoudre les croûtes des parois des ballons, il est bon d'attendre quelques heures. Si l'on ajoute, petit à petit, de l'acide chlorhydrique dilué, les liquides redeviennent troubles et, à un moment donné, ils floculent très abondamment.

Lorsqu'on ajoute l'acide chlorhydrique il faut agiter légérement le récipient, pour diluer rapidement la goutte d'acide dans le liquide.

La floculation se manifeste d'un seul coup, dès qu'on arrive à produire une concentration en ions convenable: la floculation disparait lorsqu'en ajoutant encore de l'acide, on dépasse cette limite. Cette concentration en ions (réaction), d'après les expériences faites, me semble coïncider avec celle du liquide au moment où l'on ajoute le formol. Pour

l'« anatuberculine » et le liquide de Santon le contrôle donnait un pH de 7,4 à 7,2.

En ajoutant rapidement l'acide, il n'est pas possible de se rendre compte du phénomène, car un pH inférieur empêche la floculation. Si l'on acidifie encore, le liquide redevient limpide et transparent, mais sa couleur est plus pâle que lorsqu'on a ajouté de la soude.

Ces liquides clairs et contenant un excès d'acide redeviennent troubles lorsqu'on les traite avec de l'alcali, et si l'opération est conduite très progressivement, on obtient la flocculation au moment où l'on revient au pH convenable.

De l'« *anatuberculine* » traitée comme nous l'avons décrit, on obtient, par sédimentation — et, mieux ancore, par centrifugation — une partie limpide et un dépôt qui trouble la solution physiologique.

La limpidité du liquide dépend de l'exactitude de la réaction de floculation.

La partie limpide inoculée sous la peau à des cobayes tuberculeux ne possède pratiquement aucune propriété allergisante; mais le sédiment, au contraire, lorsqu'il est mis en suspension dans la solution physiologique, possède ce pouvoir à un dégré très prononcé, en rapport avec sa concentration. .

Ce traitement fut étendu à l'« *anatoxine diphtérique* » en conservant comme contrôle, un ballon de Bouillon Martin (que le Directeur de l'Institut sérothérapique toscan a eu l'obligeance de me fournir).

L'anatoxine fut traitée par 6‰ de formol et le bouillon Martin par 10‰.

Ces préparations furent conservées, pendant un mois, à l'étuve: j'ajoutais ensuite 0,6% de phénol pur et maintenais encore le tout à l'étuve jusqu'à ce que les liquides deviennent troubles: l'« *anatoxine* » plus rapidement et d'une façon plus prononcée. Celle-ci ne forma pas de croûtes, comme cela eut lieu pour le bouillon Martin.

Un mois après, j'ai centrifugé à 3000 tours, pendant une demie heure, un échantillon des deux liquides: le bouillon Martin m'a fourni un liquide clair, de couleur de l'ambre et un dépôt, tandis que l'anatoxine devint seulement moins trouble et forma un sédiment.

Deux autres échantillons furent alors traités par de la soude ce qui les rendit limpides et diaphanes (comme dans les expériences précédentes). Ensuite on ajouta, petit à petit, l'acide et, pour l'anatoxine on observa que la floculation se produisait en milieu légèrement alcalin: il a été alors facile de séparer la partie floculée du liquide qui resta parfaitement limpide.

Le bouillon Martin, au contraire, soumis au traitement par l'acide,

après l'avoir rendu diaphane par la soude, devint très trouble, mais il ne se produisit aucune floculation.

En ajoutant à l' « *anatoxine* » et au bouillon Martin, traités auparavant comme il a été décrit plus haut, un excés d'acide, les liquides floculés ou bien troubles redeviennent diaphanes, et en leur ajoutant de nouveau la quantité de soude voulue, ils floculent ou bien redeviennent troubles.

Avec la collaboration de mon assistant, le Prof. Mazzetti, je suis en train d'étudier la valeur antigènique effective de la partie floculée et de celle du liquide de l' « *anatuberculine* » et de l' « *anatoxine* » ayant subi la défécation.

Institut d'Hygiène et de Bactériologie
de l'Université Royale de Siene.

PETRAGNANI G. et COSTANTI E. – **Sur l'importance de la fécule pour le diagnostic bactériologique.**

En 1922, Petragnani (1) fit une communication « sur l'emploi de la fécule de pommes de terre pour le diagnostic bactériologique », car les différents espèces de germes ont sur cette substance des actions fermentatives et digestives particulières.

Malgré ces observations, la fécule n'a pas été employée jusqu'ici comme moyen de diagnostic. Au cours de nos études sur la dissociation bactérienne, nous avons voulu nous servir de cet hydrate de carbone pour nous rendre compte s'il pouvait fournir des éléments aptes à différencier les souches dans leur phase dissociative; un fait singulier a été, en effet, observé, et c'est précisément que lorsqu'on a obtenu, pour un grand nombre de germes, les formes S et R ou bien les formes H et O et les formes intermédiaires, on n'observe ensuite aucune différence fermentative sur les hydrates de carbone ordinaires.

Les expériences furent faites avec du bouillon de Loeffler, dont le pH était de 7,2, auquel on avait ajouté de la fécule de pomme de terre à 3% et de la solution neutre de tournesol en quantité suffisante pour servir d'indicateur. Avant de verser dans les éprouvettes le mélange de bouillon, de fécule et de tournesol, il faut le rendre colloïdal en agitant le matras dans un bain-marie bouillant pendant une demie heure environ. On verse ensuite dans les éprouvettes, et on stérilise dans un autoclave à la pression de 0,5 atm. pendant 20 minutes..

---

(1) *Lo Sperimentale.* « Archivio di Biologia Normale e Patologica », LXXVI Année, fasc. IV, 1922.

Nous avons voulu nous rendre compte si cette stérilisation ne donnait pas lieu à des scissions hydrolytiques qui auraient pu former dans le milieu des hydrates de carbone à structure moins complexe (dextrine, disaccharides et monosaccharides), mais l'Institut de Chimie Pharmaceutique, auquel nous avons envoyé un échantillon de notre milieu à examiner, nous a assuré qu'il n'en contenait aucune trace.

Le milieu au bouillon additionné de fécule et de tournesol, réparti en tubes a une couleur bleue oignon (sa réaction est donc neutre), et une consistance légérement gélatineuse.

Nous avons ensuite cultivé sur ce milieu différentes souches de la collection, et, dans certains cas, même plusieurs races; en outre, nous avons cultivé une série très riche de *Bact. métadysentériques* grâce à l'obligeance du prof. C. F. Cerruti qui nous les a fournies, et des vaccins anti-charbonneux.

Ces recherches furent aussi étendues à différentes souches obtenues au cours de nos recherches sur la dissociation. Pour chaque souche l'expérience fut répétée trois fois séparément.

Dans le but de faciliter la représentation comparative des propriétés fermentatives des différents germes que nous avons étudiés, nous avons représenté, dans un tableau en couleurs, 23 dessins qui reproduisent les différents aspects que nous avons observés pendant nos expériences, et que nous décrivons brièvement ci-dessous.

Le milieu est rendu alcalin, mais non pas fluide par: la *Br. melitensis* et *Br. abortus*, le *Bact. fluorescens*, le *Bact. mallei*, le *Bact. coli R* (souche dissociée), le *vibrio cholerae-similis* (souche Livorno), le *Bact. pyocyanique*, le *Micrococcus pyogenes* et le 1er vaccin anti-charbonneux jusqu'à 48 heures après son développement.

Le milieu est rendu alcalin et liquéfié en forme de cône à sa partie supérieure tandis qu'au dessous de la partie fluidifiée se stratifie une couche blanchâtre formée par des corps bactériens, par: les *Bact. métadysentériques*: Sonne, 3368 *Cast.*, *Cast. var. Kruse*, *Dys.*, *Métadys.*, *Sou.*, *orig.*, *Cast.*, *Castellani*, 4 *Beylon* B. R. R. *Cast. Castellani* var. R. R., *Sonne Egypte Cast.*, *Cast.* var. Kouse, *Castellani* slu. Egypte, le *Bact. disenteriae Y* de Hiss et Russel, le *Bact. typhi* (n. 7), le *Bact. typhi* murium et le *Bact. typhi* dans ses formes dissociées R et S.

Le milieu est rendu légèrement fluide et décoloré dans sa moité inférieure par l'amas des corps bactériens, par: un *Bact. typhi* dissocié S (n. 17 de la collection), le *Bact. disenteriae Strong*, le *Bact. disenteriae Shiga*, le *Bact. parathyphi A* dans les trois premiers jours, et le *Bact. coli* B. de la collection dans les trois premiers jours.

Les mêmes phénomènes que pour le cas précédent, mais avec coloration rouge du milieu, se produisent avec: le *Bact. coli A* de la collection,

le *Bact. disenteriae Shiga* (2.éme) de la collection, le *Bact. metadjsentericus Kruse E. Cast. Cast. Kruse Cast. Sou. E.* après le 3ième jour et le *Bact. coli B* de la collection, après le 3ième jour.

Il se forme une cavité latérale blanche par suite de l'accumulation des corps bactériens avec le *Proteus X* 19, forme dissociée O.

Le milieu devient alcalin et se liquéfie à sa partie supérieure, où il se forme aussi une couche blanche de corps bacillaires, tandis qu'en dessous il se décolore et prend un reflet rougeative, avec le *Bact. typhi* n. 1 et 2 de la collection.

Il se produit un coloration rouge très nette à la moitié inférieure sous l'action du *Bact. paratyphi B* dans les trois premiers jours.

La moitié inférieure du milieu prend une couleur rouge pâle, tandis que la moitié supérieure devient rouge oignon, sous l'action du: *Bact. paratyphi A* après le 3ième jour, du *Bact. metadisentericus* 4 *Ceylon R. Cast. Castellani* Sou. Ru. après le 4ième jour et du *Bac. Preisz D.*

Les mêmes phénomènes, mais avec la partie inférieure du milieu décoloré plus haute, tandis que la partie supériéure reste presque normale: le *Bac. aerogenes*, pendant les premiers 3 jours et le *Bact. Gaertner.*

Le milieu se décolore et prend une légére nuance jaunâtre sur plus des 2/3 inférieurs, tandis que la partie supérieure devient alcaline avec: le *Bac. aerogenes* après le 3ième jour, le *Bact. paratyphi B* n. 16 de la collection, le *Bact. disenteriae Flexner.*

Le milieu se décolore presque totalement et ne conserve qu'un anneau bleu à sa surface, sous l'action du: *Proteus X* 19 et *Proteus* forme dissociée H.

Le milieu ne s'altère pas sur les 2/3 de sa hauteur par le bas, mais il se forme un anneau blanc de corps bacillaires et une petite couche de milieu fluidifié et de couleur rouge, avec: de nombreuses souches de *vaccins anti-charbonneux* 24 heures après qu'elles se sont dissociées, excepté pour la souche 1 de l'Ist. Sier. Tosc. qui produit ce phénomène après 48 heures.

Les phénomènes qu'on vient de décrire, mais avec la couche rouge plus prononcée, s'observent: dans une phase plus avancée pour les différentes souches des *vaccins anticharbonneux* et pour le *Bact. metadisentericus* 4 Ceylon B. Ru. Cast. Castellani Sou. Ru. dans les premiers 3 jours de son développement.

La couche rouge devient toujours plus haute jusq'uà occuper environ la moitié du milieu: après la 48ième heure de développement pour les souches de *Bac. anthracis*, tandis que ce phénomène se produit dès 24 heures après leur développement chez les vaccins anti-charbonneux n. 1 at 2 et pour le *Bac. Preisz E* dans les 3 premiers jours.

Le milieu devient complétement rouge avec: le *Vibrio Metchnikovii* et pour le *Vibrio cholerae*, souche n. 1 de la collection.

Comme pour les cas précédents, on a l'acidification totale et le tiers inférieur du milieu prend une nuance plus claire à cause de l'amas des corps bactériens avec: quelques souches de vaccin anti-charbonneux, parmi lesquelles celle n. 2 de la collection, les *Bac. anthracoïdes*, le *Vibrio cholerae* souche n. 2 de la collection, le *Vibrio Finkler et Prior*, le *Bact. djsenteriae* Flexner, souche du Lab. de la « Sanità », jusqu'au 4ième jour et le *Bac. megatherium*.

L'acidification est totale et un anneau blanc se forme près du fond avec: le *Bac. Preisz E* après le 3ième jour et le *Bac. Preisz G*.

L'acidification est complète et le fond seulement est décoloré en prenant une teinte jaunâtre sous l'action de la plus grande partie des vaccins anti-charbonneux, après 48 ou 84 heures de développement.

Ces mêmes caractères, accompagnés d'une décoloration plus prononcée du fond qui se nuance vers la partie supérieure se retrouvent, après la 96ième heure, avec certaines souches de vaccins anti-charbonneux et avec le *Bact. disenteriae Flexner*, souche « Sanità ».

Conclusion. — Dans le bouillon de Loeffler, ajusté au pH = 7.2, contenant 3% de fécule et du tournesol, les différentes espèces de germes, qui se développent dans le bouillon de Loeffler ordinaire, croissent avec rapidité. Un certain nombre commencent à se développer vers la partie supérieure et descendent ensuite, au fur et à mesure qu'elles réussissent à liquéfier le milieu; on observe alors que les corps bactériens peuvent former des stratifications blanches qui donnent à la culture des aspects particuliers. D'autres se développent immédiatement dans la masse du milieu en le rendant plus consistant; d'autres encore liquéfient le milieu en peu de temps, et les corps bactériens s'accumulent sur le fond qui prend de ce fait une couleur plus pâle.

Il faut aussi distinguer des germes qui rendent le milieu acide et lui donnent une couleur rouge à sa partie supérieure sur une épaisseur plus ou moins forte, et d'autres germes qui le rendent acide dans sa partie inférieure et d'une façon peu prononcée. Il y a encore des germes qui rendent le milieu acide dans sa totalité et d'autres qui l'acidifient et le décolorent vers sa partie inférieure. Certains germes, enfin, décolorent la partie inférieure du milieu, tandis que la partie supérieure reste plus ou moins alcaline.

L'étude particulière des dissociations a démontré qu'il existe très souvent, entre les différentes formes dissociées, une capacité fermentative différente; il est possible en effet, de se rendre compte de cette façon

— et aucune autre épreuve ne s'y prête mieux — de la précocité et de la vitesse de l'action fermentative, la densité du milieu permettant de suivre par degrés les modifications que le germe y produit.

Institut d'Hygiène et de Bactériologie de l'Université Royale de Siena.

PETRAGNANI G. – **L'anaphylaxie dans l'immunité.**

Ch. Richet en créant le terme « *anaphylaxie* » voulut exprimer un phénomène contraire au phénomène protecteur de l'immunité acquise active et ce phénomène fut aussitôt appuyé par celui de Th. Smith et M. Arthus, qui semblaient confirmer cette conception.

On assista alors à une longue série de recherches vraiment brillantes dans le but d'expliquer le mécanisme du « *shock* » et la signification de ce phénomène dans l'ensemble des réactions allergiques. Il est inutile de répéter ici le grand nombre d'hypothèses et de théories qui furent émises; mais il est nécessaire de rappeler que bien que presque tous les auteurs aient tâché d'enlever au phénomène anaphylactique la signification d'une réaction organique opposée à celle de l'immunité, aucun n'a pu s'appuyer sur des preuves concrètes et démonstratives.

Arthus lui-même, qui a beaucoup étudié cette question, n'a pu, dans son livre: « *De l'anaphylaxie à l'immunité* » publié il y a quelques années (*Masson*, Paris, 1921), fournir aucune démonstration de la dépendance d'un phénomène vis-à-vis de l'autre, bien qu'il décrive des expériences originales et séduisantes.

Ce fut précisément cette conception très intéressante qui, en 1922, après avoir constaté le pouvoir sensibilisant particulier des doses minimes insuffisantes (1), me poussa à rechercher si l'introduction parentérale de doses infinitésimales de germes pouvait créer l'état particulier d'hyper-réceptivité, au moins au début, comme état initial transitoire de l'immunité; mais cette étude resta sans résultats. Tâchant de formuler une loi générale, nous pourrons dire: *Aucun fait concret ne nous permet de considérer comme réel le passage de l'organisme en état allergique « de l'anaphylaxie à l'immunité »; mais par contre, nous en avons un grand nombre d'observations qui nous démontrent que l'anaphylaxie se présente constamment et successivement au cours de l'immunité.*

Il est, en effet, connu que toutes les protéines originairement toxi-

---

(1) *Lo Sperimentale.* « Archivio di Biologia normale e patologica », LXXVI, année, fasc. IV, 1922.

ques, et elles seules, ont la propriété, à des doses minimes, de stimuler l'organisme en le poussant à élaborer un nouvel état de défense. Mais cette défense n'est spécifique que pour la fraction toxique, et comme tous les poisons protéiques constituent un complexe antigènique, les animaux qu'on a rendu indifférents, en les vaccinant auparavant, (ou presque indifferents), à plusieurs doses minima mortelles, s'ils reçoivent, dans les veines surtout, une forte dose de ce poison, au lieu de présenter les symptômes spécifiques de cet empoisonnement, accusent le « *shock* » anaphylactique, c'est à dire une symptomatologie identique à celle que l'on observerait sur des animaux ré-inoculés après un certain temps avec une protéine qui, auparavant, était bien tolérée.

Dans le premier cas l'animal est passé d'une grande sensibilité à l'insensibilité pour la fraction toxique de la protéine hétérologue (immunité), et, en même temps, à la sensibilité (anaphylaxie) pour l'ensemble des protéines hétérologues présentes dans ce poison. Dans le deuxième cas, au contraire, on passe de la tolérance à l'hypersensibilité, à l'intolérance pour l'ensemble des protéines hétérologues, phénomène qu'il n'est pas possible d'éviter, (l'anti-anaphylaxie n'existe pas). Il n'y a donc aucune possibilité de passer de l'anaphylaxie à l'immunité; mais on connait beaucoup de cas où l'hypersensibilité anaphylactique se substitue à l'immunité vis-à-vis d'une protéine toxique.

Ce fait me semble l'expression d'une loi naturelle qui est comme une défense des caractères des espèces animales.

Si la tolérance primitive d'un animal vis-à-vis d'une proteine hétérogène quelconque restait inaltérée ou bien augmentait selon les lois de l'immunité, et si la tolérance acquise — à la suite d'une vaccination préventive — vis-à-vis d'un poison protéique quelconque, pouvait subir un progression continuelle, avec possibilité d'introduire dans le torrent circulatoire d'un animal d'énormes quantités de protéines hétérologues sans l'intoxiquer (ce qui, au contraire, lui serait utile), nous pourrions, avec le temps, provoquer des modifications de son métabolisme.

En soumettant des individus de sexe différent à cette influence, il devrait se produire, à la suite du nouvel équilibre humoral, une variation dans la dispersion des chromosomes des cellules germinales, qui provoquerait des modifications dans les descendants.

Or, il me semble qu'il y a des raisons évidentes pour affirmer que chaque être vivant a, en héritage, des caractéres anatomiques et fonctionnels inaltérables entre certaines limites pratiques. Toutes les fois que cet équilibre subit un assaut, l'organisme réagit en tâchant de le neutraliser, et cette réaction est exactement contenue dans les limites physiologiques des processus d'adaptation. Parmi ces processus il faut aussi compter l'allergie qui prépare l'immunité contre les poisons protéi-

ques; ceux-ci, en agissant à doses minimes sur la fonction d'un groupe cellulaire quelconque, stimulent des processus réactionnels en produisant une capacité nouvelle de neutralisation du poison. Entre ces limites, la protéine hétérologue ne réussit pas à troubler l'équilibre humoral d'une façon sensible à cause de sa petite quantité, et le syndrome disfonctionnel du « *shock* » ne se manifeste pas, c'est à dire qu'il n'éclate pas; mais le phénomène s'est préparé (sensibilisation) et apparait dès qu'on introduit une dose plus forte dans la circulation.

L'organisme que la vaccination a rendu immun se trouve, à peu près, dans les mêmes conditions que celui qui a déjà reçu de fortes quantités de protéines hétérologues en restant apparemment indifférent. Cette tolérance serait dans les deux cas un piège pour la constitution humorale intrinsèque, et, par conséquent, pour la constitution cellulaire.

La loi de nature ne permet pas que ce fait se produise et la tolérance apparente, naturelle ou acquise, n'est qu'un état d'hypersensibilité; si la constitution normale du plasma sanguin est à nouveau attaquée, la vie de l'individu s'arrête, en proie aux troubles fonctionnels du « *shock* ». Si l'on tâche d'empêcher le « *shock* » au moyen de différents artifices (injections sous cutanées successives) l'organisme élabore, en premier lieu, des principes pouvant précipiter la substance protéique hétérologue, la désintégrer et l'éliminer, mais si l'on persiste dans cette voie, il s'éteint par *intoxication protéique*.

Si l'on peut expliquer de cette façon, l'anaphylaxie générale, c'est à dire les phénomènes que Ch. Richet e Th. Smith ont observés, il faut donner, dans le vaste tableau des processus allergiques une signification différente au phénomène de M. Arthus, ce que je crois avoir pu démontrer, d'une façon complète, par une série d'expériences commencées en 1921.

Le phénomène de M. Arthus n'est pas un phénomène anaphylactique, mais une véritable réactivité défensive de l'individu (immunité) vis-à-vis de l'action perturbatrice, que l'introduction de la protéine hétérologue dans la circulation pourrait produire.

Le phénomène d'Arthus est précisément la réaction de l'organisme dans le but d'éviter la manifestation de l'anaphylaxie générale. Il exprime la fixation « *in vivo* » (oedème) et aussi l'essai d'élimination « *in sito* » (escarre, ulcère) de la protéine hétérogène, qui, chez l'animal réagissant, ne passe pas dans la circulation (1).

---

(1) G. Petragnani, *Policlinio* (Sez. medica), 1922; *Lo Sperimentale*, fasc. IV, 1922; *Lo Sperimentale*, fasc. IV-V, 1922; *Policlinico* (Sez. medica), 1922; *Lo Sperimentale*, fasc. III-IV, 1923; *Boll. Ist. Sierot. Mil.*, fasc. III, 1929; *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, vol. VI, fasc. 9, 1931 et *Comm. R. Acc. Fisiocritici*, Siena, 27-6-31; *Boll. Sez. Ital. Soc. Int. Microbiol.*, fasc. X, octobre 1931, et *Comm. R. Acc. Fisiocritici*, Siena, 27-6-1931.
Daddi, *Giorn. Batt. Immun.*, vol. IX, n. 4, octobre, 1932.
Petragnani, *Boll. Ist. Sierot. Mil.*, fasc. 1, 1932.

***

J'affirme donc, comme conclusion, que l'anaphylaxie générale (phénomène de CH. RICHET et de TH. SMITH) est une réaction constituant des troubles fonctionnels capables de suspendre la vie de l'individu qui se trouve attaqué dans son équilibre humoral de façon à compromettre l'intégrité des caractéres de l'espèce; aucune substance ne peut troubler aussi longtemps la constitution normale, que les substances protéiques introduites par voie parentérale. Ce phénomène constitue donc une défense des caractéres de l'espèce, ce qui se vérifie par la suppression de l'individu dont l'équilibre humoral est altéré.

L'anaphylaxie locale, par contre (phénomène d'ARTHUS) n'est qu'une réaction de défense de l'organisme qui tâche de fixer les protéines hétérologues qui lui ont été inoculées au point même d'inoculation; elle rentre dans la catégorie des processus immunitaires défensifs de l'individu.

Institut d'Hygiène et de Bactériologie de l'Université Royale de Siena.

ZANETTIN G. – **Contribution à la question des infections focales en pathologie oculaire.**

Comme suite aux recherches des auteurs américains, et surtout de ROSENOW et des ses collaborateurs sur les infections focales, et ayant suivi de près les recherches de M. le Prof. LUSENA de la Clinique médicale de Rome, qui m'a largement éclairé de faits démonstratifs et de ses conseils, et que je désire remercier vivement, j'ai fait des recherches sur les infections focales en pathologie oculaire. Mes expériences se rapportent à 19 malades atteints d'affections oculaires, que par application de la théorie des infections focales, on peut attribuer à l'action de streptocoques oculophiles. Après avoir constaté chez ces malades l'existence de foyers infectieux (amygdales, dents, sinus paranasaux, col de l'utérus) j'ai cherché à reproduire chez des lapins, l'affection oculaire, par inoculation intraveineuse de cultures du matériel prélevé au niveau des foyers.

Pour ce qui concerne la technique je me suis conformé aux indications de LUSENA, et je renvoie à son travail pour les détails.

Des foyers infectieux qui chez quelques malades étaient multiples (dents, amygdales, etc.) j'ai pratiqué le prélèvement et l'ensemencement dans le milieu ROSENOW (bouillon glucosé avec du cerveau) et avec les

cultures obtenues de chaque foyer, j'ai inoculé deux ou trois lapins en utilisant des doses de 2-4-6 cc. de culture en bouillon.

Pour *cette note préliminaire*, je me borne à rapporter schématiquement dans ce tableau, les résultats de mes expériences, en faisant suivre quelques considérations.

Nº progressif du malade	Affection oculaire	Foyers	Résultats	Observations Lésions déterminées chez l'animal
1	Choroïdite	Dents	négatif	—
2	Irido-cyclite	Amygdales Dents	positif négatif	Intense congestion iridienne.
3	Irido-cyclite	Amygdales	Positif	Iritis, et neurite optique.
4	Kératite parenchymateuse	Dents	Négatif	—
5	Uvéite antérieure	Amygdales Dents Amygdales	Positif Positif Négatif	Congestion iridienne. idem idem
6	Scléro-choroïdite	Col de l'utérus, sinus paranasaux	Positif Négatif	Iritis, suivie de mort des animaux après 48 h.
7	Iritis	Amygdales	Positif	Intense congestion iridienne.
8	Iritis	Amygdales	Positif	Congestion de l'iris
9	Irido-cyclite	Dents Amygdales Col de l'utérus	Négatif Négatif Négatif	— — —
10	Iritis	Dents	Positif	Congestion iridienne disparue après 24 h.
11	Iritis	Amygdales	Positif	Congestion iridienne, amygdalectomie, guérison.
12	Irido-cyclite	Amygdales	Négatif	—
13	Irido-cyclite	Amygdales	Positif	Congestion iridienne. Amygdalectomie, améloration rapide, guérison.
14	Neurite rétrobulbaire	Amygdales	Positif	Congestion iridienne suivie de mort des animaux en 24h.

Nº progressif du malade	Affection oculaire	Foyers	Résultats	Observations Lésions déterminées chez l'animal
15	Atrophie optique	Sinus maxillaire	Négatif	—
16	Kératite parenchymateuse	Col de l'utérus	Positif	Intense congestion de l'iris.
17	Scléro-choroïdite antérieure	Amygdales	Négatif	—
18	Atrophie optique	Sinus paranasaux	Négatif	—
19	Iritis	Dents Amygdales	Négatif Négatif	— —

RESUME. — Sur 14 cas d'affections uvéales (iritis, irido-cyclite, choroïdite) j'ai obtenu 9 fois chez le lapin la reproduction d'affections oculaires inflammatoires évidentes (n. 2-3-5-6-7-8-10-11-13), c'est à dire dans 64% des cas. Il faut remarquer que le résultat a été positif: 7 fois avec le matériel prélevé des amygdales, 1 fois des dents, et une fois tant avec le matériel prélevé des dents que celui provenant du col de l'utérus.

Sur deux cas de kératite parenchymateuse (R.W. négative) j'ai obtenu un seul résultat positif, en un seul cas (n. 16), avec du matériel provenant du col de l'utérus. Dans un cas de neurite optique rétro-bulbaire (n. 14) j'ai obtenu un résultat positif en employant du matériel provenant des amygdales; enfin dans deux cas d'atrophie optique, le résultat a été négatif.

Je dois remarquer encore, que chez un même malade les résultats peuvent être positifs en employant du matériel provenant d'un foyer, et négatifs avec du matériel provenant d'un autre.

Dans un cas seulement (n. 6) j'ai obtenu un résultat positif en utilisant du matériel de deux foyers (dents et col de l'utérus).

Chez les trois lapins inoculés avec le matériel de culture obtenu du même foyer, les résultats étaient en général concordants dans le sens que, ou aucun des lapins ne tombait malade ou tous, ou bien 2, présentaient l'affection oculaire, et le 3e mourait en quelques heures. Chez mes animaux la mortalité a été élevée (75%). Dans tous les cas positifs, le germe inoculé est représenté par un streptocoque Gram-positif, *viridans* et non hémolytique (jamais hémolytique).

On peut reproduire les lésions oculaires expérimentales du lapin en série (dans mes expériences jusqu'à 6 passages) en reprenant le germe

avec les rétro-cultures, de l'oeil malade ou de la rate, et en l'inoculant à de nouveaux lapins, sans que l'on puisse observer de variations qualitatives ou quantitatives, dans l'action pathogène du germe.

Des contrôles exécutées en utilisant du matériel prélevé d'amygdales chroniquement enflammés de malades sans lésions oculaires, m'ont donné un résultat constamment négatif, dans ce sens que les lapins inoculés par voie endoveineuse ne présentaient aucune lésion oculaire, tout en pouvant présenter des lésions d'autres organes et souvent même mourir.

Dans les cultures, les streptocoques se développent plus facilement en culture pure.

J'ai limité ces contrôles à 6 cas.

D'autres contrôles ont été institués en inoculant par voie intraveineuse à des lapins du milieu de culture tout seul bouillon-cervau; on obtient des résultats tout à fait négatifs, tant pour ce qui concerne les lésions oculaires que toute autre lésion, de quelque genre que ce soit, (animaux et vivants).

Je désire encore faire remarquer une donnée résultant de mes observations, et qui me paraît présenter un certain intêret. Chez les malades affectés de lésions oculaires qui rentrent dans la catégorie dans laquelle j'ai pu démontrer l'origine focale, on rencontre presque constamment des lésions inflammatoires chroniques des amygdales palatines, Chez les malades de la clinique et de la salle de consultations affectés de lésions oculaires différentes de celles que j'ai déjà mentionnées (glaucome, cataracte, etc.) l'existence d'affections amygdaliennes ne se manifeste que dans un très petit pourcentage de cas.

Cette considération ne vaut que pour les amygdales, mais pas pour les affections dentaires qui sont très fréquentes dans toutes les catégories de malades des yeux.

Je tiens encore à faire remarquer que chez deux sujets (n. 11 et 13) atteints d'iritis qui présentaient une amygdalite chronique, l'ablation des amygdales fut immédiatement suivie par la guérison dans un cas, et par une rapide amélioration et guèrison dans l'autre. Dans ces deux cas, la reproduction de l'affection oculaire chez le lapin inoculé par voie intraveineuse, avait été positive en utilisant le matériel amygdalien obtenu soit par compression des amygdales avant l'intervention, soit par prélévement dans les amygdales après ablation.

Cette constatation ne peut qu'encourager l'amygdalectomie systématique chez les malades atteints d'iritis, qui présentent en même temps des amygdales suspectes.

Mes recherches continuent dans le but d'approfondir encore diverses questions. Je crois cependant pouvoir affirmer, même dèsà présent que

l'origine focale de quelques affections oculaires repose sur une documentation certaine.

Je dois seulement rappeler qu'il faut aller chercher la démonstration de cette origine pour un malade non pas au niveau d'un seul foyer, mais au niveau de plusieurs, d'après mes expériences, principalement: les amygdales, le col de l'utérus et les dents.

Les résultats de ces expériences me semblent présenter un certain intérêt pratique, parce qu'ils donnent des indications précises pour des interventions à distance dirigées contre des foyers infectieux, pour la thérapeutique de certaines affections oculaires et pour un traitement éventuel par les auto-vaccins.

Institut de Clinique Oculistique de la R. Université de Padoue.

CARBONE D. – **L'influence du fer sur la coloration des fibres dans le rouissage par le B. felsineus** (Deuxiéme note).

Aux expériences rapportées dans ma note précédente (Voir ce *Bulletin*, Mai 1932), s'en sont maintenant ajoutées d'autres, effectuées à la demande d'un autre fabricant, sur le meilleur moyen de protéger les serpentins de fer des bassins employés pour le rouissage des différentes plantes textiles par le *B. felsineus*.

On savait déjà, en effet, qu'il est absolument indispensable de protéger le fer pour éviter les altérations de couleur de la filasse. Le fait avait été largement prouvé:

soit par les anciennes expériences des savants du XVIIIième siècle citées dans des travaux précédentes (*Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese,* Janvier 1920 et Juin 1928);

soit par les observations relatées dans le premier de ces travaux;

soit par ma première Note dont j'ai parlé plus haut, et qui rectifiait les opinions inspirées des conclusions de Kraenzlin (*Faserforschung* 1921) et de Ruschmann (*Grundlage der Roeste*, Hirzel, Leipzig 1923);

soit par les expériences inédites que M.B. Da Costa Filho, de la Direction des inspections et des études agricoles de l'Etat de Sao Paulo dans le Brésil, a eu l'obligeance de me communiquer par lettre;

soit enfin, encore, par d'autres expériences inédites que je viens de faire, en utilisant des récipients de bois différents (1). Ces expériences

---

(1) Le lin roui dans le bois de peuplier a une couleur normale, mais un peu plus intense que dans le verre.

ont démontré qu'un revêtement insoluble de tannate de fer obtenu en imprégnant avec du sulfate ferrique un petit pot de bois de châtaignier et en le lavant ensuite à l'eau courante, peut provoquer lui-aussi le noircissement et la réaction du fer dans le lin.

A la suite de ce que j'ai dit plus haut, le sujet que l'on me proposait se bornait à deux problèmes: trouver une substance de revêtement rendant le fer inoffensif pour la couleur de la filasse, sans toutefois entraver, par sa propre action, le rouissage, ou bien trouver une matière pouvant, sans inconvénients pratiques, remplacer le fer dans la fabrication des serpentins de chauffage.

Pour les matériaux de revêtement du fer j'ai expérimenté huit vernis *anti-rouille*, différents, puis l'émail, l'étain, le nickel, le chrome, et le zinc.

Pour la matière première à employer dans la fabrication des serpentins, j'ai examiné trois types différents d'acier inoxydable.

Les vernis, l'émaillage, l'étamage, le chromage, le nickelage ont été appliqués à la surface intérieure des récipients de fer préalablement libérés de leur rouille, en les frottant à la paille de fer. Les fils de fer étamé au zinc, et les petites lames en aciers inoxydables, étaient introduites dans des récipients en verre. Dans tous les cas, se rapportant au rouissage, la *préculture* (réalisée, *more solito*, à l'aide d'un bon *felsinozima* liquide), le lin (coupé en des morceaux d'environ 5 cm. de longueur et non stérilisé), aussi bien que l'eau, ont été employés aux proportions de 1 : 10 : 200. Chaque série d'expérience était accompagnée d'un témoin, préparé suivant le même procédé, mais dans un pot de verre, sans aucune partie métallique, et d'un autre contrôle pour lequel on se servait d'un récipient de fer non protégé.

Sauf quelques variations dans les détails, deux techniques essentielles ont été utilisées. Les voici:

1.ère Technique. — On introduit l'eau dans le récipient; celui-ci, dont l'ouverture a été fermée avec du papier parchemin, est porté à l'autoclave, et chauffé à une atmosphère, pendant une demie-heure à une heure. Ensuite, on laisse refroidir, on introduit la préculture et le lin; ce dernier doit rester immergé à l'aide d'un poids, et rouir à 37° C. pendant trois ou quatre jours.

2.ème Technique. — On nèglige de chauffer à l'autoclave; mais pour le reste on procède comme ci-dessus. Cette technique a été appliquée, parfois, pour les récipients qu'on avait déjà utilisée avec la *première technique;* et parfois, mais plus rarement, pour les récipients neufs.

Aussitôt effectué le rouissage, on rinçait le lin et on le desséchait; puis, on en appréciait le degré de rouissage, quoique d'une façon empirique; on en observait la couleur, et enfin on essayait sur un petit échan-

tillon la réaction du fer, à l'aide de l'acide chlorhydrique et du ferrocyanure de potassium.

D'après ce procédé, les matériaux en épreuve étaient soumis à un chauffage bien plus fort que celui auquel on soumet, en général les serpentins de chauffage. En outre, le rapport existant entre la surface métallique et le volume de la masse à rouire était deux à deuxcentquarante fois plus élevé que celui qu'on peut constater pour les serpentins, lorsqu'on utilise comme terme de comparaison les données des bassins expérimentaux de notre Institut (Voir le *Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese*, Janvier 1920). C'est pourquoi les résultats positifs obtenus de la sorte ont plus de valeur que les résultats négatifs, car il pourrait arriver — et c'est ce que nous allons étudier au cours de recherches ultérieures — que des matériaux paraissant pour le moment moins appropriés, puissent, au contraire, être très bien utilisés pour un emplois pratique, sans trop d'inconvénients.

Cela posé, voici les résultats de mes expériences:

1°) La présence du *fer* (métallique) n'a causé aucun dommage à l'opération, en tant que rouissage; peut-être celui-ci en a même été favorisé. Mais, elle a apporté la coloration gris-verdâtre, bien connue, soit des filasses, soit du bois. Le lin qu'on avait laissé rouir dans le gobelet de fer non vernis, donnait une réaction ferrique très prononcée, qui était toujours plus intense du côté du bois et des dèbris épidermiques, que de la part des fibres. La couleur et la réaction du fer avaient les caractéristiques décrites, autant au cours des expériences faites suivant la *1.ère technique*, que suivant la *2.ème*; mais avec une intensité moindre pour cette dernière.

2°) Des *vernis* qu'on a expérimentés, quelques uns a empêché le rouissage, et parfois d'une façon très nette, surtout avec la 1.ère technique. Mais, tous ceux que nous avons employés n'ont pas empêchè le noircissement du lin, qui était accompagné d'une réaction ferrique plus ou moins considérable (exception faite pour un des vernis qui se montra le plus empêchant). Un seul d'entre-eux (surtout lorsqu'il était appliqué avec des précautions particulières) non seulement n'entravait aucunement le rouissage, mais montrait une action nettement protectrice. Toutefois, la fixation du fer sur le lin était encore, (en ce qui concerne la couleur et la réaction) trop élevée, de sorte que je ne suis pas d'avis qu'on puisse l'employer dans sa forme actuelle.

Le *chrome* et le *nickel* n'ont pas entravé le rouissage; ils n'ont pour tant pas protégé le fer.

3°) Le *zinc*, que l'on a expérimenté seulement avec la *2.ème technique*, a donné une protection excellente; mais il a empêché le rouissage.

Cependant, lorqu'on a réduit la proportion entre la surface zinguée et le volume d'eau, (avec le double de la surface qu'on employait pour le serpentin), le rouissage a été normal. D'ailleurs, le revètement au zinc a été déjà utilisé pratiquement pour les serpentins des établissement de rouissage avec le *B. felsineus*, sans donner lieu à aucun inconvénient.

4°) C'est seulement par l'*étamage* à l'étain pur, et par l'*émaillage* que l'on a obtenu une protection parfaite du fer, sans gèner le rouissage. L'étamage a été employé seulement avec la *1.ère technique*, et l'émaillage a été utilisé avec les deux techniques. La couleur des filasses a toujours été pareille à celle du témoin qu'on avait fait rouir seulement dans du matériel de verre tandis que le bois, à la dessication, présentait, ci et là, une teinte rougeâtre. La réaction du fer, qui pour le fer émaillé, avec la *1.ère technique*, s'était montrée seulement à l'état de trace bien légére, a été totalement négative dans les deux autres cas.

J'avais déjà eu l'occasion d'expérimenter précédemment l'étamage et l'émaillage des récipients employés dans mon laboratoire pour les expériences concernant le rouissage avec le *B. felsineus*.

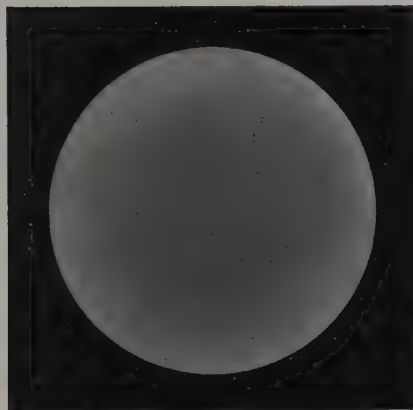
En effet j'avais obtenu d'excellent résultats, en utilisant un cylindre de cuivre étamé pour une série de rouissages pratiqués en 1927, sur *Hibiscus cannabinus*, sur le mûrier, sur la ramie, sur *Crotalaria sp.* et *Phormium sp.* Mais, lorsque, au bout de deux ans, on l'employa à nouveau pour rouir du chanvre, il en détermina la formation de vert et il en entrava considérablement le rouissage, ainsi qu'il arrive quand on fait rouir à la présence du cuivre nu (Voir ce *Bulletin*, loco citato).

Par contre, j'ai eu recours souvent, dès le debut de mes travaux concernant le rouissage, aux récipients de fer émaillé, sans observer jamais d'inconvénients.

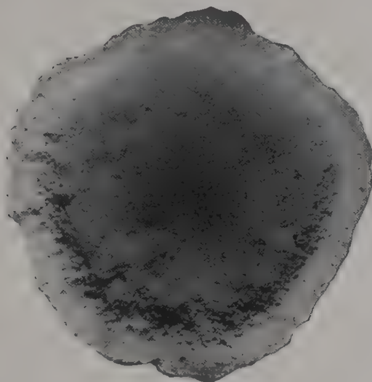
5°) Parmi les *aciers inoxydables,* j'en ai employé un — et plus précisément le F. S. T., anglais — avec les deux techniques, tandis que les deux autres aciers (Avesta 832 *M.* et *S.*, allemands) ont été utilisés seulement avec la *1.ère technique.*

Avec cette dernière, la coloration du lin est devenue légèrement verdâtre et on a obtenu une réaction ferrique faible, ou très faible. Avec la *2.ème technique*, la teinte était seulement un peu plus terne que celle du témoin, et la réaction du fer, très faible, s'était bornée aux seules parties épidermiques.

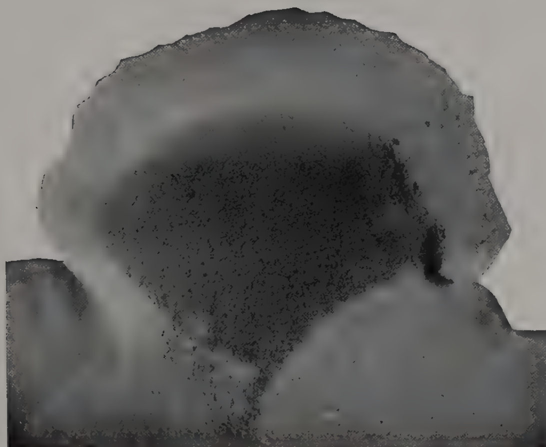
En résumé, les différentes données recuillies au cours de mes travaux, anciens et récents, portant sur l'influence des métaux sur la couleur des textiles rouissant avec le *B. felsineus*, nous permettent d'affirmer que:



Colonie S



Colonie R



Filiation R d' une colonie Sr

Le *fer* et ses sels donnent une coloration noire ou grise avec une nuance verte; le fer (métal) n'empèche pas le rouissage.

Les nitrates d'*uranium* et de *titane* donnent, respectivement, une coloration rougeâtre et brunâtre.

Le *cuivre* donne une teinte verdâtre et il entrave considérablement le rouissage.

Le *plomb* donne une couleur plus sombre que la couleur normale.

Le *zinc* et l'*étain* n'altèrent pas la couleur des filasses; mais le premier exerce une action nuisible vis-à-vis du rouissage; action qui, par contre, ne se manifeste pas avec l'étain.

Les *aciers inoxydables* ne constituent aucun obstacle au rouissage et ils ne cèdent, pendant cette opération, que des quantités infimes de fer.

Néammoins toute la question concernant l'influence des métaux sur le rouissage est encore l'objet de recherches systématiques, que je suis en train de pratiquer à l'aide de plantes textiles stérilisées et infectées avec des cultures pures de différents microbes rouissants et pseudo-rouissants.

Quant au révêtement des serpentins de fer, on peut tirer la conclusion pratique suivante: le revêtement au zinc est à conseiller, mais l'émaillage l'est encore plus. L'étamage est utile; mais vraissemblablement il est bon de le renouveler de temps en temps. Comme matériel à utiliser dans ce but pour substituer le fer, on pourra peut être se servir, dans la pratique, des aciers inoxydables, sous réserve que cette substitution soit acceptable au point de vue économique.

Institut Sérothérapique de Milan.

Direttore responsabile: Dott. Prof. A. Zironi

INDUSTRIE GRAFICHE ITALIANE STUCCHI — MILANO, Via S. Damiano, 16 - 1933-XI.

Prof. Dott. LUIGI BARELLI

Il 31 Ottobre u. sc., dopo brevissima ed oscura malattia, si spegneva il Dott. LUIGI BARELLI libero docente in Patologia generale presso la R. Università di Milano. Aveva solo 42 anni essendo nato il 9 Agosto 1891 e la morte lo colse nel fervore della ricerca scientifica per la quale Egli fu un appassionato ed un entusiasta. Iniziò la sua educazione scientifica quando era studente del III anno di medicina entrando a far parte, come allievo interno, dell'Istituto di Patologia generale e Istologia dell'Università pavese, diretto allora da Camillo Golgi. Sotto la guida di tanto Maestro non solo apprese i fondamenti della tecnica istologica, ma portò a termine anche ricerche originali sulla fine struttura dell'ovidutto, pubblicato nel 1915 quando ancora era studente del 4° anno. Allo scoppio della guerra fu chiamato alle armi ed assegnato ad arma combattente. Durante il periodo bellico L. Barelli si comportò da valoroso e fu decorato con due medaglie al valore conferitogli con lusinghiere motivazioni.

Nel Gennaio 1918 si laureò a Pavia e rimase ancora sotto le armi fino al 1919. Dopo una parentesi, durante la quale fu assistente volontario presso la Clinica dermosifilopatica dei RR. Istituti Clinici di perfezionamento e viaggiò all'estero allo scopo di apprendere le lingue, riprese la sua attività scientifica presso la Sezione biologica dell'Istituto del cancro di Milano, e la continuò poi all'Istituto di patologia generale. Durante questo periodo di tempo che va dal 1927 al 1931 L. Barelli espletò ricerche su argomenti svariati. Meritevoli di particolare menzione sono i lavori che trattano della febbre sperimentale e della temperatura dei tessuti neoplastici, in cui sono riportati interessanti risultati. Questi argomenti di ordine generale, che squisitamente si addicevano all'ingegno vivido di L. Barelli, furono da Lui affrontati con pazienza tenace, con passione ed entusiasmo. Nè i primi risultati, sebbene già notevoli, avevano diminuito in Lui l'interesse per tali argomenti ed ancora recentemente poco prima di morire, era ritornato, in una pubblicazione, sul significato biologico del processo febbrile, svolgendovi concetti altrettanto arditi quanto interessanti. Era docente dal 1931 e da quell'epoca era passato a svolgere la sua attività presso l'Istituto di Patologia speciale medica.

Per il suo carattere buono, leale, simpatico fu da tutti benvoluto. Fu inoltre un ottimo e prezioso amico e come tale lo rimpiangono ora tutti coloro che con Lui ebbero lunga dimestichezza di lavoro.

B. Borghi.

PERGOLA M. – **Le contrôle de la comestibilité du thon et des sardines à l'huile.**

Le D. R. du 30 décembre 1923, n. 2889, a prescrit, en Italie, l'institution de Laboratoires provinciaux d'Hygiène et de Prophylaxie, dont l'activité s'étend à toutes les Communes de la Province.

Ces laboratoires ont beaucoup facilité, entr'autres choses, la surveillance des approvisionnements en général et étant donnés ses avantages indiscutables pour la santé publique, on prévoit que ce contrôle s'étendra toujours plus, surtout aux substances alimentaires les plus consommées.

Parmi ces dernières, il faut, sans doute, classer le thon et les sardines à l'huile, qui attirent d'une façon particulière notre attention aussi pour les raisons suivantes:

1) chaque année, ces denrées produisent, même chez nous, des cas individuels et collectifs d'intoxication alimentaire;

2) étant des produits de la pêche conservés en boites, ou bien dans d'autres récipients, ils sont sujets aux dispositions du R. D. Loi du 7 juillet 1927, n. 1548, qui règle leur vente et qui, (article 3), prescrit que tous les fabricants de ces produits ont le devoir de faire analyser, chaque année, leur production, par un laboratoire chimique et bactériologique autorisé par l'État.

La production du thon et des sardines à l'huile étant notoirement très forte, on comprendra que les Laboratoires provinciaux doivent souvent examiner ces denrées alimentaires pour en déterminer — par des recherches particulières — la comestibilité, ou bien, plus généralement du point de vue hygiénique, l'état de conservation.

Il nous semble donc utile — notamment pour les techniciens plus jeunes, immanquablement dépourvus d'une longue pratique personnelle qui ne s'acquiret qu'après beaucoup d'années et donne une si grande compétence aux plus expérimentés — de résumer, sous la forme d'un schèma, la méthode que nous suivons pour l'examen du thon et des sardines à l'huile. Cette méthode donne de très bons résultats et est décrite dans plusieurs de nos publications sur ce sujet I (*).

(*) M. Pergola e A. M. Collodi, « Contributo allo studio dell'ictiosismo », *Il Policlinico, Sez. pratica,* 1910.

M. Pergola, « Osservazioni su alcuni tonni tossici per l'uomo », *Il Policlinico, Sez. pratica,* 1912.

Id., « Le intossicazioni alimentari da pesci conservati (tonno e sardine sott'olio) », *Il Policlinico, Sez. pratica,* 1914.

Id., « Tonno sott'olio non commestibile. Tossicità per gli animali da esperimento e stato microbico », *Il Policlinico, Sez. pratica,* 1916.

Id., « Nuovo episodio collettivo di intossicazione alimentare da sorelli (sardine) sott'olio », *Il Policlinico, Sez. pratica,* 1927.

Id., « Recherches sur la toxicité du thon et des sardines à l'huile pour les animaux de laboratoire. Action de la formaldéide sur le principe actif », *Bollettino della Sezione Italiana della Società Internazionale di Microbiologia,* 1929.

SCHÉMA D'UNE MÉTHODE POUR L'EXAMEN SYSTÉMATIQUE DU THON ET DES SARDINES À L'HUILE (*).

(Les recherches chimiques sont exclues)

I. *Inspection du récipient* (Note N. 1).

II. *Ouverture du récipient* (Note N. 2).

III. *Cultures aérobies et anaérobies.*

a) d'isolement.

b) massives (Note N. 3) dans:

1) du bouillon ordinaire ou bien au glucose;

2) de l'eau distillée (Note N. 4);

3) du bouillon de thon ou bien de sardines (Note N. 5).

III bis. *Identification des germes isolés en cultures pures.*

IV. *Caractères organoleptiques et autres propriétés* (Note N. 6).

V. *Recherches bactérioscopiques* (Note N. 7).

VI. *Recherches biotoxicologiques* en se servant:

1) du thon et des sardines tels quels;

2) de l'extrait aqueux — ou bien obtenu par pression — du thon et des sardines (Note N. 8);

3) des cultures massives, voir § III-*b*, lorsqu'elles ont donné lieu à un développement bactérien;

4) de la culture pure — dans du bouillon de thon ou bien de sardines et dans du bouillon ordinaire — des germes pathogènes et toxigènes éventuellement isolés.

Ces recherches comprennent:

a) *L'épreuve d'alimentation* au moyen de plusieurs administrations par voie buccale, avec:

α) les matériaux cités en 1), 2), 3), 4), tels quels (Note N. 9);

β) les matériaux cités en 2), 3), 4), filtrés sur bougie (Note N. 10);

γ) les matériaux cités en 2), 3), 4), soumis pendant une demie heure, ou même plus, à une température de 100-120° C, et qu'on emploie ensuite tels quels ou bien filtrés sur papier ou sur bougie (Note N. 11).

b) *L'épreuve d'inoculation:*

— par voie circulatoire (intraveineuse ou intracardiaque);

— par voie intrapéritonéale;

— par voie souscutanée;

avec les matériaux indiqués pour l'épreuve d'alimentation, excepté le thon et les sardines tels quels (Note N. 12).

(*) Les notes explicatives rappelées dans le texte sont groupées à part, après le schéma.

* * *

Dans la pratique ordinaire du laboratoire, lorsque le simple contrôle de l'état de conservation du thon et des sardines à l'huile intéresse plus que l'étude complète du materiel:

— *si les échantillons sont contenus dans leurs récipients d'origine encore intacts*, on fait les recherches I, II, III *b*), ces dernières seulement pour se rendre compte s'il se produit éventuellement un développement bactérien, IV, V, VI, ces dernières seulement pour l'épreuve d'inoculation par voie circulatoire;

— *si les échantillons proviennent de récipients déjà ouverts*, on ne fait en général que les recherches IV et VI: ces dernières se bornent à l'épreuve d'inoculation, par voie circulatoire, de l'extrait aqueux ou bien de l'extrait obtenu par pression. Dans ce cas les recherches I et II ne sont pas possibles et il est souvent convenable aussi de laisser de côté les recherches III et V, car il n'est pas sûr que résultat corresponde au véritable état originaire de conservation du matériel que l'on examine (Note N. 13).

Jugement conclusif.

Dans le cas d'échantillons contenus dans leurs récipients d'origine encore intacts il sera:

A) *Favorable*, si l'état de conservation du thon et des sardines est bon, c'est à dire:

I. si les denrées sont contenues dans des récipients qui ne sont point altérés;

II. si elles n'ont point donné lieu au développement de gaz;

III. si leurs cultures sont stériles;

IV. si leurs caractères organoleptiques sont normaux, la réaction est acide et la consistance est telle qu'on ne puisse les réduire facilement en miettes;

V. si elles sont amicrobiennes;

VI. si elles ne produisent aucune action nuisible sur les animaux d'expérience.

B) *Non favorable*, si une ou plusieurs — comme il arrive généralement — des circonstances précédentes ne se vérifient point, ce qui porte à déduire que l'état de conservation du thon et des sardines n'est pas bon.

Dans le cas d'échantillons provenant de récipients déjà ouverts il sera:

A) *Favorable*, bien qu'en général incertain et qu'il faudra énoncer comme jugement de probabilité;

B) *Non favorable*,

selon le résultat — favorable ou non, comme indiqué ci-dessus — des recherches qui ont pu être pratiquées.

* * *

La recherche éventuelle d'agents spéciaux pathogènes spécifiques (et, dans le cas du thon et des sardines à l'huile, il n'y aurait qu'à suivre les méthodes les plus indiquées pour chacun de ces agents), ne se fait que lorsqu'elle est demandée pour des raisons particulières qui portent à penser que ces agents particuliers soient en cause.

RÉSUMÉ.

Après avoir exposé les considérations qui portent à prévoir que la surveillance sur les denrées alimentaires en général et sur celles dont la consommation est plus étendue en particulier, ira en augmentant, l'A. expose, sous la forme d'un schéma — d'où les recherches chimiques sont exclues — la méthode pour l'examen du thon et des sardines à l'huile, qui doivent sans doute être compris parmi ces substances alimentaires dont la consommation est des plus étendues.

NOTES EXPLICATIVES.

Note N. 1. – Le but est de faire remarquer éventuellement l'existence d'érosions des bords de la boite, de bombages, ou bien d'autres états anormaux du récipient.

Note N. 2. – Pendant cette opération il faut faire attention à une issue éventuelle de gaz.

Note N. 3. – On les utilisera pour les examens bactérioscopiques, pour d'autres cultures d'isolement et pour les épreuves biotoxicologiques.

Note N. 4. – On ajoute beaucoup de thon ou de sardines à l'eau, en quantité au moins égale.

Note N. 5. – Ce bouillon, auquel on laisse son acidité naturelle, se prépare de la façon suivante:

Thon ou bien sardines à l'huile normaux	1 partie
Eau distillée	1-2 parties

Le thon et les sardines sont réduits en petites miettes avant d'y ajouter l'eau: on laisse le tout dans l'autoclave pendant une demie heure, à 1 atm.: on filtre ensuite, on répartit dans des récipients et on stérilise.

Note N. 6. – On considère: l'aspect général, la couleur, l'odeur, la saveur, la réaction, la consistance. La réaction normale est acide. Pour se rendre compte de la consistance on peut se servir des cultures massives du § III *b*) qu'on agitera énergiquement: si le matériel se défait avec facilité c'est un signe que sa consistance est diminuée.

Note N. 7. – Elles ont le but de nous rendre compte de l'état microbien du thon et des sardines: sur des lames porte-objet on prépare des frottis que l'on dégraisse avec du chloroforme; on fixe à la flamme et l'on colore avec de la fuchsine de Ziehl diluée au 1/10. Si l'on observe la présence de germes, il est démontré que le matériel est envahi par des microbes même lorsque les cultures sont négatives, c'est-à-dire avec absence de développement bactérien, dont la cause pourrait être la mort préalable des germes, ou bien une autre raison quelconque.

Note N. 8. – Si l'on dispose de beaucoup de matériel, comme il arrive souvent pour le thon on le comprime à la presse et on en obtient ainsi l'extrait.

Si, au contraire, le matériel n'est pas abondant, ou bien si l'on veut en préparer l'extrait aqueux, on le traite avec anaparties d'eau et on le laisse ainsi pendant quelques heures en l'agitant de temps en temps.

Note N. 9. – Pour établir si ces matériaux contiennent des poisons en général (thermolabiles ou volatiles et thermorésistants), ou bien des germes pathogènes actifs par voie digestive.

Note N. 10. – Pour se rendre compte si ces milieux liquides, d'où les corps bactériens ont été éliminés, contiennent des substances toxiques (thermolabiles ou volatiles et thermorésistantes) actives par voie digestive.

Note N. 11. – Dans le but de mettre en évidence, dans ces milieux liquides, la présence éventuelle de substances toxiques sûrement thermorésistantes, actives par voie digestive. Ces liquides peuvent aussi être concentrés en les faisant partiellement évaporer au bain-marie bouillant.

Note N. 12. – Ces épreuves d'inoculation permettent de se rendre compte si éventuellement on se trouve en présence de substances toxiques thermolabiles ou volatiles, de poisons thermorésistants et de germes pathogènes, actifs, respectivement, par voie circulatoire, intra-péritonéale et sous-cutanée.

Lorsque la présence de poisons, est démontrée, il faudrait les étudier en détail pour en reconnaitre les propriétés physiques, chimiques et biologiques. Mais ces substances toxiques n'ayant encore jamais été obtenues à l'état pur-ce qui a empêché d'en définir la constitution chimique et de les identifier–leur étude ne peut actuellement regarder que quelques propriétés physiques et biologiques. Dans le texte du schéma nous nous sommes bornés à ne citer que les épreuves biologiques car, du point de vue de l'hygiène, elles sont les plus importantes.

Les poisons dont on á eu l'occasion, jusqu'ici, de démontrer la présence, avec plus de sûreté, dans le thon et dans les sardines à l'huile, sont des poisons thermorésistants, qui sont probablement représentés par le même principe actif. Lorsqu'ils sont administrés à dose suffisante, ils donnent lieu à de graves états morbides et provoquent, en général, la mort des animaux

— en quelques jours, avec l'épreuve d'alimentation;

— en peu de minutes, avec l'épreuve d'inoculation par la voie circulatoire;

— en 15 à 60 minutes, avec l'épreuve d'inoculation par voie intrapéritoneale;

— en quelques heures, avec l'épreuve d'inoculation par voie souscutanée.

Les animaux sensibles à ces poisons sont les suivants: le cobaye, le lapin, le pigeon, le chat, le chien. Pour des commodités pratiques et à cause des petites doses de principe actif suffisantes il faut préférer le lapin pour l'épreuve d'inoculation par voie intraveineuse, et le cobaye pour les autres voies d'inoculation (doses: 1 à 5 cc. de liquide toxique brut) et pour l'épreuve d'alimentation.

Note N. 13. – Ce fait se vérifie lorsque dans l'échantillon il n'y a pas de morceaux un peu volumineux, dans l'intérieur desquels on puisse prélever du matériel servant pour les recherches par culture et bactérioscopiques.

Laboratoire de Micrographie et Bactériologie de la Direction Générale de la Santé Publique - Rome.

D'ANTONA L. – **Remarques au sujet de la note de F. Corelli: " Observations bactériologiques et immunitaires sur les endocardites ".**

M. F. Corelli, en rapportant dans le « *Boll. de la Soc. de Microbiol* » (Vol. V, Fasc. IX, 1933) les résultats de certaines recherches personelles sur les endocardites, cite pour appuyer ses conceptions, au milieu de diverses références, une observation que j'avais publiée dans un travail récent (*Minerva Medica*, N. 10, 1933). Mais, comme mon observation est relatée d'une façon absolument inexacte, qui pourrait même en altérer la signification et donner lieu à une fausse interprétation, j'estime nécessaire de faire quelques remarques à ce propos.

Dans le travail en question, je rapportais l'histoire d'un cheval fortement immunisé vis-à-vis du streptocoque et du staphylocoque, et chez lequel l'inoculation d'un entérocoque isolé d'une *sepsis lenta* et doué d'un pouvoir pathogène très faible, avait déterminé une septicémie à évolution subaigûe associée à des localisations endocardiques, rénales etc. J'étais parvenu à obtenir le même phénomène chez des lapins, en les traitant au préalable par des streptocoques et des staphylocoques.

Or, dans sa note, M. F. Corelli, en se rapportant à mon observation, parle, au contraire, d'« animaux fortement immunisés vis-à-vis des entérocoques par des entérocoques vivants », ce qui ne correspond absolument pas à ma communication. C'est pourquoi les déductions tirées par l'auteur ne subsistent pas plus que l'analogie qu'il voudrait voir avec des observations faites par d'autres chercheurs et qu'il rapporte, toujours dans ce même travail

Dans ma publication j'avais, tout exprès, attiré l'attention sur la différence remarquable existant entre mes observations et celles de Bieling dont M. Corelli parle, entre-autres. D'ailleurs, même ce qui avait été mis en évidence par l'auteur allemand, ne me semble pas particulièrement probant pour la thèse soutenue par M. Corelli. En effet, Bieling affirme que dans les chevaux en cours d'immunisation: « *es kommt nicht mehr zur Sepsis und zur Ueberschwemmung des Kreislaufs mit Kranhheitserregern; diese werden vielmehr auch nach intravenösen Infektion rasch aus dem Kreislauf entfernt* »; ce n'est donc pas le cas de parler de la chute du pouvoir bactéricide du sang; et la thrombocardite, aussi bien que les manifestations articulaires, « *sind nicht als Infektionen im eigentlichen Sinne, also als secundäre bakterielle Krankheitsherde anzusehen, sondern stellen eine Reaktionsform des spezifisch vorbehandelten Korpers* »; il ne s'agit donc pas d'une hyperréceptivité, mais plutôt d'une réaction hyperergique.

Dans sa dernière relation sur les infecionts focales, au Congrès de Médecine interne, M. LUSENA a interprété mon observation comme un exemple d'une manifestation évidente d'hypersensibilité ». « Il n'est pas improbable — ajoute-t-il — que dans le sang de ces animaux il y eût plusieurs anticorps contre les germes inoculés, ainsi qu'il était arrivé pour les chevaux de BIELING et qu'ils fussent devenus justement les victimes de cet excès d'anticorps ». Il faut remarquer, avant tout, que chez les chevaux de BIELING il ne s'agit pas d'un excès d'anticorps, car, d'après BIELING même, le phénomène qu'il a décrit se manifeste chez les chevaux au début de l'immunisation et non pas chez les animaux hyperimmunisés. Et encore, l'hypothèse suivant laquelle il aurait dû exister, chez les animaux que j'avais inoculés avec l'entérocoque, un excès d'anticorps vis-à-vis de ce germe, est absolument dépourvue de tout fondement. Si pour mes animaux l'on avait pû parler d'un excès d'anticorps, cela aurait été précisément un excès d'anticorps vis-à-vis des streptocoques et des staphylocoques, dont mes animaux supportaient des doses massives et par la voie intraveineuse, sans contracter l'infection.

Mais, en tous cas, même en faisant abstraction de l'interprétation qu'on pourrait donner du fait que j'ai signalé, il m'importe surtout d'éviter qu'on puisse le rapporter d'une façon inexacte.

Institut de Pathologie médicale spéciale de l'Université Royale de Sienne.

BROTZU G. – **La vaccination antituberculeuse par le vaccin formolé.**

L'emploi de l'aldéhyde formique pour la préparation des vaccins, se développe de plus en plus, surtout depuis son application vraiment satisfaisante à la toxine diphtérique. En effet, on l'utilise aujourd'hui, non seulement dans le champ des exotoxines, où l'on a atteint certainement les résultats les plus brillants, mais aussi dans la préparation des vaccins bactériens. C'est donc à ce point de vue qu'on a étudié, en hygiène humaine particulièrement, les vaccins formolés: anti-typhique, anti-dysentérique, anti-cholérique, anti-tuberculeux, et, en hygiène vétérinaire, les vaccins: anti-pesteux, anti-péripneumonique et anti-morveux.

Quoique le mécanisme intime du mode d'action de l'aldéhyde formique dans le cas des exotoxines ait été longuement étudié, il n'a pas encore été défini. On connait déjà, à ce propos, l'importance du pH, de la température, de la concentration en COH_2; mais on ignore encore le processus chimique ou chimico-physique de la transformation en ana-

toxine et, tout au plus, n'a-t-on pu constater qu'une diminution de l'N aminique dans le liquide.

En ce qui concerne les vaccins bactériens, la plupart des auteurs ont admis également une diminution de toxicité; mais l'interprétation du phénomène n'en est pas, peut-être, plus évidente que dans le cas précédent. M. PATANÈ, qui s'est occupé de la question, affirme qu'il s'agit non pas d'une atténuation des substances endotoxiques, mais plutôt d'un durcissement du corp bactérien par suite d'une fixation à la formaline; ainsi, la désintégration et l'absorption en étant plus lentes, la toxicité en serait diminuée elle-aussi. Il serait très utile, pourtant, de faire d'autres recherches, car on ne peut pas accepter d'emblée, pour le moment, les interprétations différentes de ce phénomène.

En tous cas, quelque soit le mode d'action de l'aldéhyde formique, on devait bien considérer son emploi comme particulièrement approprié au domaine de l'immunisation anti-tuberculeuse, d'après les directives scientifiques déjà indiquées par plusieurs chercheurs qui, avec différentes méthodes, s'étaient préoccupés de diminuer le pouvoir fortement toxique des bacilles de Koch tués. C'est à juste titre que M. PETRAGNANI en a essayé l'application, en 1927. Cet auteur, en traitant une suspension de germes provenant de cultures sur milieu solide de bac. tuberculeux, avec 2% de formaline, pendant 15 jours, à 37°, parvenait à obtenir un liquide lactescent, apte à provoquer chez le cobaye la formation d'abcès stériles à résorption lente. Le pus de ces abcès renfermait des germes acido-résistants, et on constata l'aptitude à obtenir, à la suite d'injections répètées, le phénomène de Koch. Le liquide clair obtenu par sédimentation de la plupart des corps bactériens, n'était pas toxique pour les cobayes tuberculeux. Les recherches de PETRAGNANI ont été confirmées par plusieurs chercheurs et l'on a mis en évidence la valeur antigénique vraiment excellente du produit ainsi obtenu. Par contre, la diminution du pouvoir toxique a été discutée et même niée par d'autres auteurs. Cependant, si, en ne tenant pas compte de ces recherches, l'on veux juger la question en se basant sur les propriétés de l'aldéhyde formique dans la préparation des autres vaccins bactériens, il parait que l'on doive admettre réellement la possibilité d'obtenir une certaine diminution de la toxicité, sans altération correspondante de l'aptitude antigénique.

Dans les recherches de PETRAGNANI, il y avait encore un point très intéressant et qui aurait pu être lié à l'hypothèse avancée par M. PATANÈ, à propos d'une résistance plus remarquable des corps bactériens formolés: il s'agissait précisément de la persistance constatée, dans l'organisme, d'abcès contenant des germes acido-résistants. Cette observation faisait penser à la possibilité d'une résorption lente, qui aurait permis, pendant

une période de temps assez longue, la réalisation d'une action immunisante progressive, sans déterminer, pourtant. des phénomènes toxiques au cours d'une absorption rapide.

Cette permanence prolongée, dans l'organisme, de germes tués se résorbant lentement, nous rappelle, d'une certaine façon, ce qui arrive par suite de l'inoculation de germes vivants et atténués dont les lésions présentent une tendance à une lente évolution régressive.

La technique de préparation des vaccins aurait pu signaler, sur ce point même, des méthodes susceptibles de rendre encore plus lente la résorption du matériel inoculé, en provoquant, donc, une réaction moins immédiate mais plus prolongée. En effet, on emploie, depuis quelques années, les lipovaccins préparés avec des huiles minérales, végétales, ou animales; ils permettent d'inoculer en une seule fois des doses élevées d'antigène, en vue d'une assimilation lente, en évitant une réaction tumultueuse, et en assurant, en même temps une immunité satisfaisante.

En suivant ces idées, j'ai préparé, par un procédé qui diffère seulement en partie de celui de M. PETRAGNANI, des vaccins antituberculeux formolés.

J'ai décanté le liquide de culture d'un petit ballon de Sauton contenant une pellicule bien développée de Bac. tuberculeux humains virulents. Après avoir bien flambé le col du récipient, je l'ai rempli avec de la solution à 1% de formaldéhyde (titrage soigneusement controlé), de façon que le niveau du liquide atteignit la partie où le verre avait été stérilisé à la flamme. Le voile de culture est resté ainsi immergé dans la solution que l'on a laissée à l'étuve pendant 15-30 jours, à 37° C. Ensuite, j'ai décanté la solution de formaldéhyde, et j'ai lavé trois fois à l'eau distillée stérile (ce qui peut être facilement réalisé, étant donné la tendance du voile à se déposer). Ensuite, j'ai desséché le tout à l'essicateur au $CaCl_2$; j'ai broyé dans un mortier couvert et stérile, et enfin j'ai mis en suspension dans de l'huile de vaseline, à la proportion de 1 ctgr. par cmc.

J'ai pu obtenir, de la sorte, une suspension assez homogène, mais qui avait tendance à se déposer, de sorte qu'il fallait l'agiter avant de procéder à l'inoculation.

On a préparé deux types de vaccins, en les laissant sous l'action du formol respectivement pendant 15 et 30 jours.

Ensuite, on a inoculé des lots de dix cobayes chacun avec ces vaccins. Chaque lot était divisé en deux groupes de cinq animaux: l'un de ces groupes recevait une injection unique d'1 cmc., sous la peau de la région abdominale; l'autre était soumis à quatre injections de 0 cmc. 25 chacune, espacées de 7 jours, et pratiquées dans la région abdominale.

On a constaté que les animaux présentaient au point d'inoculation,

une tuméfaction qui, au bout d'un certain délai, dégénérait presque toujours en ulcère. L'examen microscopique du pus a permis de déceler la présence de germes acido-résistants, dont la morphologie était légèrement altérée et dont l'ensemencement sur milieu Petragnani ne donna lieu à aucun développement. On a constaté aussi, en plus de ces lésions au point d'inoculation, une tuméfaction réduite des ganglions lymphatiques de la région et, chez quelques cobayes qui succombèrent, on a pu observer la présence de germes acido-résistants dans les ganglions mêmes et dans la rate. La morphologie de ces germes était pourtant altérée, et les tubes de milieu Petragnani dans lesquels on ensemença les germes en question, demeurèrent stériles, tandis que sur les milieux ordinaires il se développait une *pasteurella*.

Les ulcérations des cobayes ont cicatrisé au bout d'un mois environ à partir de l'inoculation et les réactions des ganglions ont disparu, elles aussi. La réaction intradermique à la tuberculine, pratiquée lorsque les animaux sont revenus à leur état normal, a donné des réactions très frappantes.

Les cobayes qui avaient été traités par une seule injection et ceux qu'on avait inoculés quatre fois, ont été infectés — respectivement 90 jours et 60 jours après la vaccination — au moyen d'une injection sous-cutanée de 1/100 de mgr. d'une culture de la même souche qui avait été employée pour préparer le vaccin. Simultanément, on a infecté de la même façon d'autre cobayes normaux de même poids. Au bout de quelques jours, on a constaté chez les cobayes immunisés la formation d'une petite infiltration qui, chez les témoins est apparue, par contre, 9 jours plus tard. Cette tuméfaction s'est résorbée rapidement, et au bout de trois semaines on a commencé à noter au niveau de l'aine une tuméfaction qui paraissait plus accentuée chez les cobayes témoins. De même, l'évolution ultérieure de la maladie chez les cobayes immunisés a été toujours bien plus lente que chez les témoins.

Tout cela est parfaitment prouvé par la courbe du poids des animaux. En effet on a pu observer que chez les cobayes immunisés le poids augmentait non seulement pendant les premiers mois plus que chez les autres, mais que aussi l'amaigrissement, provoqué par la progression de la maladie, avait lieu quelques mois plus tard.

Le résultat final de l'infection a été, ainsi qu'on pouvait s'y attendre, la mort de tous les animaux. Les premiers morts ont été les témoins; les autres sont morts après des intervalles différents. La survie la plus longue a été observée chez les cobayes inoculés par le vaccin N.º 2, et surtout chez ceux qui avaient reçu des doses fractionnées: en effet, ces derniers ont succombé environ trois mois après les témoins.

On n'a pu constater, par contre, de différences macroscopiquement appréciables dans l'étude anatomo-pathologique des lésions.

	Poids moyen initial	Poids moyen dans les mois suivant l'inoculation						Durée moyenne de survie après l'infection
		1. mois	2. mois	3. mois	4. mois	5. mois	6. mois	
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	jours
Vaccin 1:								
injection unique.	450	545	617	690	535	350	—	178
injec. fract.	454	590	630	631	540	330	—	170
Vaccin 2:								
injection unique.	456	530	636	626	595	325	—	188
inject. fract.	450	550	585	625	630	580	340	225
Témoins	447	515	485	330	—	—	—	132

Ces résultats démontrent, d'une façon très évidente, une évolution bien plus lente du processus infectieux, chez les cobayes immunisés, ainsi qu'il est arrivé déjà à d'autres chercheurs qui ont réalisé des immunisations à l'aide de germes vivants et atténués, avec lesquels aussi on ne parvient pas à obtenir une immunisation absolue, mais seulement une survie de quelques mois sur les animaux témoins.

Il est possible que des recherches ultérieures, tendant à perfectionner la technique, nous permettent d'obtenir des résultats encore plus satisfaisants.

ROSSETTI C. – **Résultats de la vaccination par voie buccale et par voie sous-cutanée chez les porteurs du " virus typhique ".**

Parmi les problèmes qui intéressent l'hygiéniste au plus haut degré dans l'étude épidémiologique des affections typhoïdes, celui des porteurs de germes a une grande place. Ces sujets, étant de véritables réservoirs de germes pathogènes, sont des transmetteurs d'infection très dangereux et représentent souvent la cause première des foyers endémiques persistants et des épidémies périodiques.

On observe souvent que lorsqu'un foyer épidémique se manifeste dans un certain endroit, l'infection ne cesse pas dès que les causes initiales de l'épidémie ont été éliminées, mais laisse des suites; d'autres individus tombent encore malades pendant un certain temps.

Et même lorsque l'infection semble totalement éteinte, après un

temps plus ou moins long, de nouveaux cas de fièvre typhoïde apparaissent dans les mêmes localités. Ces faits tiennent à l'existence de porteurs de germes qui échappent facilement à l'observation et qu'il est pourtant difficile d'individuali er.

C'est à Koch et à son école que revient le mérite d'avoir, pour la première fois, attiré l'attention sur les infections répandues par les porteurs de germes au cours d'une vaste épidémie de fièvre typhoïde d'origine hydrique. On ne pouvait pas s'expliquer pour quelle raison de nouvelles infections continuaient encore pendant un certain temps, bien que la cause de l'épidémie eut été supprimée, en éliminant l'eau contaminée.

Koch se proposa alors d'examiner systématiquenent les excréments des convalescents, et il put ainsi constater qu'un certain nombre contenait le bacille de la typhoïde. Les observations se multiplièrent ensuite et l'on démontra que dans plusieurs foyers endémiques et épidémiques qu'en dehors des sujets guéris de la fièvre typhoïde, il en existe un certain nombre apparemment sains qui portent dans leur intestin des bacilles typhiques authentiques, tout à fait semblables à ceux isolés des malades et des convalescents de fièvre typhoïde.

En appliquant les mesures prophylactiques l'hygiéniste doit tenir compte de ces porteurs de bacilles. Il faut les rechercher systématiquement et les mettre dans l'impossibilité de nuire: voilà ce que la prophylaxie de la fièvre typhoïde exige.

Pour empêcher la diffusion de la maladie, l'isolement des malades et des convalescents de typhoïde, la désinfection radicale de l'habitation, des excréments, des urines, du linge personnel et de la literie, etc. sont des mesures prophylactiques de tout premier ordre.

Mais en nous arrêtant ici nous n'aurions pas fini notre tâche. Pour chaque cas, il faut supposer qu'il existe, dans la maison même ou dans le voisinage, des personnes qui peuvent porter et répandre les germes. On pourrait ainsi découvrir des porteurs chroniques sains ou convalescents chez des individus que personne ne soupçonnerait et qui représentent souvent le centre d'un foyer endémique.

L'application des mesures prophylactiques est facile sur les malades et les convalescents; mais il devient au contraire difficile pour les porteurs qui, étant en bonnes conditions de santé, ne se soumettent pas facilement aux règles de l'hygiène: pratiquement il faut lutter contre des difficultés presque insurmontables, surtout dans les campagnes où l'éducation en fait d'hygiène est rudimentaire.

Au commencement, on essaya de rendre les porteurs de bacilles inoffensifs au moyen de différentes substances chimiques; mais les résultats obtenus jusqu'à ce jour sont encore très douteux. Le traitement par la

vaccination s'est montré le meilleur et le plus sûr moyen pour stériliser les porteurs de virus typhique.

KARREL et LUBUSK, STONE, CURIE et MC. KEAN etc., ont traité avec succès, les porteurs de bacilles typhiques dans les excréments et dans les urines, au moyen de vaccins anti-typhiques en solution aqueuse. Plusieurs de ces porteurs éliminaient les germes depuis longtemps (dans un cas depuis 7 années).

PRETI traita, avec de très bons résultats, des porteurs convalescents avec des injections intra-veineuses de vaccin anti-typhique du type Loeffler. Le même auteur, en se servant d'un vaccin du type Vincent inoculé par voie sous cutanée, obtint un bon résultat.

Les mêmes bons effets furent obtenus par TRON en traitant 10 porteurs par l'entéro-vaccin mixte typhique-paratyphique de l'I. S. M., tandis que LEMKE, au contraire, ne réussit jamais à éliminer les porteurs de germes en se servant du vaccin antityphique.

Après avoir traité un porteur de bacille paratyphique *B*, pendant 3 mois, avec le vaccin, CLEMENS et GOLLWAY durent constater leur insuccès total. LEISHMAN remarque que le pouvoir opsonique augmente chez les bacillifères traités; mais les germes étaient toujours présents dans les excréments.

Ayant eu l'occasion, l'année derniére, a Salò (Muro), de découvrir, par l'examen des excréments, 20 porteurs de virus typhique, j'ai été conduit à m'occuper de cette question si intéressante.

La vaccination par voie hypodermique ou intravenieuse a été laissée de coté dès le début. Il est facile, en effet, de la pratiquer dans le milieu militaire, mais dans la population civile la question présente des difficultés. Les raisons de cette hostilité doivent être cherchées dans les réactions post-vaccinales, locales et générales, plutôt gênantes. Il ne faut pas les négliger, car elles imposent ,en certains cas, une suspension du travail; on peut rencontrer aussi des contre-indications.

La méthode que nous avons choisie immédiatement a été celle « *per os* » dont le but est de vacciner et d'immuniser le tube digestif qui est l'organe le plus sensible à l'infection. On sait qu'il est question, surtout, d'une vaccination cellulaire, histogène. Lorsque l'antigène entre intimement en contact avec la paroi de l'intestin, il provoquerait l'ensemble des réactions cellulaires qui aboutissent à la formation d'éléments défensifs, contre l'action des germes et de leurs produits, ce qui n'exclut pas qu'il se produise, en même temps, une immunité générale.

TECHNIQUE. — Le vaccin fut préparé avec 3 souches de bacilles typhiques, qui avaient été isolés, l'année précédente, dans la même localité (Salò). Les couches microbiennes des cultures sur gélose, de 18-24 heures.

furent recueillies avec de la solution physiologique et la suspension bactérienne fut introduite dans un flacon d'Erlenmeyer stérile. Après en avoir flambé la partie supérieure on l'introduisit dans un bain marie à 60° pendant une heure. Pour contrôler la mort des germes, on fit des ensemencements sur des plaques de gélose et en bouillon ordinaire. Après nous être assurés de la stérilité du vaccin, on compta le nombre de germes contenus par cm. Ayant ainsi préparé le vaccin, tous les porteurs de germes de l'année précédente furent de nouveau soumis aux examens bactériologiques avant de commencer le traitement par le vaccin: 16 de ces sujets donnèrent encore un résultat positif.

Le vaccin fut administré le matin, à jeun, pendant 3 jours de suite, aprés avoir fait ingérer de la bile dans le but de faciliter l'action du vaccin sur la paroi intestinale. La dose fut donc de 5 cc. de vaccin (ce qui correspond à 20 milliards de germes par jour: au total 60 milliards de bacilles) chaque matin, pendant 3 jours. La quantité de bile fut de 2 cc. par jour, ce qui fait en tout 6 cc.

Huit jours après ce traitement six des porteurs ne contenaient absolument plus de germes, qui ne furent jamais plus mis en évidence chez eux: les 10 autres restèrent encore bacillifères même après 50-72 jours.

Je pensai alors à pratiquer, sur ces 10 sujets, la vaccination par voie hypodermique: ayant réussi à les persuader, je leur inoculai trois fois, à un intervalle de huit jours, un total de 5 milliards de germes tués par la chaleur: la première fois un demi milliard, la deuxième 1,5 milliard et la troisième trois milliards. Comme réaction générale, on observa une réaction thermique à 38°-39° avec des réactions locales plutôt prononcées.

Les examens des excréments furent faits, sur ces sujets, à des intervalles de temps différents (8, 20, 40 jours), ils furent toujours positifs.

Les recherches bactériologiques furent faites sur les milieux liquides de Wilson et Blair, de Müller et de Drigalski, en suivant la technique ordinaire.

Conclusions. — Ces recherches, effectuées sur un groupe de sujets assez nombreux, ont donné des résultats qui n'appuyent que partiellement les observations favorables d'autres observateurs à propos de l'influence de la vaccination sur les individus porteurs de bacilles typhiques.

Il est évident que les processus immunitaires qui suivent la vaccination par voie buccale, peuvent en certains cas, exercer une action favorable sur les conditions pathologiques qui pernettent la vie du germe dans l'organisme, mais dans d'autres cas relevant aussi de conditions individuelles défavorables, ils ne peuvent aboutir à la guérison.

Ce fait ne doit pas nous surprendre, car les germes résistent même dans des organismes lorsque l'immunité y est très prononcée. C'est ce qui se produit chez certains individus convalescents d'une forme infectieuse grave.

Laboratoìre médical micrographique de la prov. de Brescia.

GATTI GIOVANNI. – **Relations entre les groupes sanguins et le syndrome hémoptoïque dans la tuberculose pulmonaire.**

En étudiant, dans cet Institut, les rapports entre la constitution du sang des tuberculeux et la tendance de ces sujets à donner lieu à des épisodes hémoptoïques, TROSSARELLI avait, en particulier, déterminé systématiquement leurs groupes sanguins. Ces déterminations, qui furent faites sur 80 sujets, avaient permis de constater que chez les tuberculeux à forme pulmonaire hémoptoïque c'est le 1er groupe, surtout, qui est le plus représenté. Voici les valeurs en pourcentages: 1er groupe, 76,5%; 2ème groupe, 13,5%; 3ème groupe, 10%; 4ème groupe,absent.

Au cours d'autres recherches, DUJARRIC DE LA RIVIERÈ et KOSSOWITSCH avaient déjà observé qu'une bonne partie des tuberculeux frappés de formes pulmonaires à type hémoptoïque, appartenaient au groupe AB (IV) et seulement une proportion moindre au groupe A.

RUSSO, ensuite, a contribué a l'étude de cette question en déterminant les groupes sanguins de 39 tuberculeux à symptomatologie hémoptoïque et a constaté que 23 (60%) de ces sujets appartenaient au 1er groupe, 11 (28%) au 2ème groupe et 5 (13%) au 3ème groupe.

Il faut aussi rappeler que plusieurs auteurs ont fait des recherches plus spéciales sur la corrélation existant d'une part entre les groupes sanguins et d'autre part la prédisposition particulière à contracter la tuberculose, l'évolution clinique de la maladie (plus ou moins rapide), et la forme anatomopathologique. Les résultats de ces études furent plutôt contradictoines: les voici brièvement résumés.

1) La répartition des groupes sanguins chez les tuberculeux ne se distinguerait pas sensiblement de celle des sujets sains de la même région (SALE, HOLLÒ, LENARD, MARCIALIS et QUADU, SANTORO).

2) Chez les tuberculeux, on aurait surtout beaucoup de sujets du groupe A, en quantité d'autant plus forte que la maladie est plus grave (ALPERIN, DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. KALLATIS, SWIDER et KON, REALMUTO, BONANNO).

3) Prédominance chez les sujets tuberculeux d'individus du groupe 0, même dans les cas graves (ALOIGI, DE PAOLI).

L'étude de l'indice biochimique de race, que MARCIALIS et QUADU définissent comme « indice tuberculeux », semble n'avoir qu'une importance limitée et ne permet aucune conclusion pratique.

En raison de l'intérêt particulier et réel qu'ont, en certains cas de tuberculose pulmonaire à évolution chronique, les épisodes hémoptoïques, qui se répétent souvent à des intervalles assez rapprochés pour dominer dans certains cas toute la symptomatologie clinique et donner un aspect particulier à la maladie spécifique en cause, je me suis proposé d'approfondir les recherches de TROSSARELLI sur les rapports entre les groupes sanguins et ces syndrômes hémorragiques, et de les étendre à un groupe de nombreux sujets.

Un autre fait, qui m'a poussé à continuer ces recherches, est l'hypothèse, avancée par ALOIGI et BOGGIAN, qui attribue la tendance aux hémorragies de certains sujets tuberculeux, à un état hémogénique particulier entretenu probablement par le virus tuberculeux; ces auteurs l'ont nommé « hémogénie fruste tuberculeuse acquise », mais le fait n'a pas été confirmé par les recherches de contrôle de TROSSARELLI.

Dans le but de résoudre cette question, j'ai surtout tenu compte (au cours de mes recherches) du caractère des épisodes hémoptoïques, car c'est le problème de la tendance spéciale à l'hémorragie qu'il faut prendre particulièrement en considération chez les sujets pour lesquels ces manifestations se répètent souvent sans qu'il soit possible de les rapporter à des données résultant de l'examen clinique et anatomo-pathologique.

Une distinction a donc été faite entre les cas où l'on avait observé une hémoptysie unique ou des hémoptysies multiples, mais à un moment donné de la maladie, et d'autres cas où les manifestations hémoptoïques s'étaient produites plusieurs fois, à des intervalles différents, pour ainsi dire sous forme cyclique.

Mes expériences furent faites sur 200 sujets, atteints de processus tuberculeux pulmonaire à des stades différents, et dont 50 avaient présenté un épisode hémophtoïque unique, 70 des hémoptysies multiples et 80 des manifestations hémoptoïques cycliques fréquentes.

Pour déterminer les groupes, je me suis servi de sérums « témoins » bien contrôlés, en suivant la classification de JANSKY. J'ai tenu compte scrupuleusement des tours de main de technique, bien connus, proposés pour ces opérations, et, pour éviter des interprétations douteuses — dans les cas incertains — produites par des pseudoagglutinations, j'ai eu recours à la méthode de KERUBACH (lavage des globules rouges) et à celle de LATTES (addition aux globules rouges d'une solution colloïdale de lécithine en solution physiologique).

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant, I:

TABLEAU I.

Données Cliniques	Nombre des sujets examinés	GROUPES SANGUINS							
		I	%	II	%	III	%	IV	%
Hémorragie unique	50	39	78	8	16	3	6	0	—
Hémorragies multiples	70	49	70	15	21	6	9	0	—
Total	120	88	73	23	19	9	8	0	—
Hémorragies cycliques	80	69	86,5	8	10	3	3,5	0	—
Total général	200	157	78,5	31	15,5	12	6	0	—

L'ensemble de ces données montre, au total, que pour les différentes formes hémoptoïques c'est le groupe I (78,5%) qui l'emporte tandis que le groupe IV est totalement absent: les groupes II et III sont peu fréquemment représentés et leurs taux sont, respectivement, de 19% et de 8%.

En considérant séparément les formes hémoptoïques cycliques à manifestations fréquentes, cette répartition est encore plus évidente: pour le premier groupe on a un taux de 86,2%, pour le IIième un taux de 10%, pour le IIIième de 3,5%; le IVième est totalement absent.

Bien que la détermination du groupe sanguin ne constitue point un élément pour juger d'une prédisposition aux phénomènes hémoptoïques, il est possible toutefois, comme ces résultats le démontrent, d'affirmer que le groupe I domine d'une façon absolue et que le IVième est totalement absent chez les sujets présentant des formes spécifiques à tendance hémorragique. Ce fait se remarque toujours, et avec une fréquence particulièrement évidente, dans les formes hémorragiques cycliques et non dans les formes sporadiques uniques ou bien multiples, ce qui prouverait qu'il existe, pour ces dernières une cause constitutionnelle particulière.

Institut Climatique C. R. I.. « Eremo di Lanzo ».

BIBLIOGRAPHIE.

TROSSARELLI, *Giornale di Batteriologia e Immunologia,* Anno IV, N. 1, 1929.
DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et KOSSOWITSCH, *C. R. Soc. de Biologie,* N. 20, 1927.
RUSSO, *Morgagni,* N. 35, 1932.

SEGRE SILVIO. – **Système nerveux et pouvoirs de défense de l'organisme.**

L'organisme oppose aux agents infectieux un mécanisme de défense très complexe dont font partie plusieurs facteurs opportunément équilibrés entre eux. Il est donc d'un grand intérêt d'étudier la façon dont cet équilibre s'établit, quels sont les éléments qui peuvent le favoriser soit même l'altérer dans certaines circonstances particulières.

Les facteurs qui nous intéressent sont surtout représentés par le pouvoir phagocytaire, par le pouvoir agglutinant et bactéricide du sang, par le pouvoir bactéricide des organes et enfin par l'activité du système réticulo-histiocytaire.

Plusieurs auteurs, dans ce laboratoire, ont étudié l'activité de tous ces pouvoirs de défense vis à vis d'un grand nombre de germes, soit dans le cas d'une infection simple et soit dans le cas d'une infection en rapport avec d'autres facteurs determinants: altération de certains organes ou tissus, alimentation défectueuse, empoisonnements, etc.

Il existe peu de recherches se rapportant aux rapports entre certains organes et les processus infectieux et immunitaires correspondants. Il semble que, parmi ceux-ci, le système nerveux joue aussi son rôle. Les travaux de PAVLOV et de son école ont jété quelque lumière sur cette question. On aurait en effet observé que, sous l'action d'excitations absolues et ensuite conditionnées, on pourait produire des phénomènes particuliers d'ordre immuno-biologique.

En 1931, METALNIKOV aurait, en effet, observé, en soumettant, des lapins, maintenus dans certaines conditions de temps et de milieu, à des excitations absolues et ensuite conditionnées, que ces dernières produisaient de la leucocytose et une augmentation des anticorps circulants dans le sang.

Presqu'en même temps, MONTEIRO, RODRIGUES, PEREIRA et MORAIS ont pu observer que le fait de couper le vague avant son rattachement à la chaine sympathique produit, sur le chien une leucopénie tandis que la résection du sympathique au contraire, porte à une hyperleucocytose.

PAPILIAN, depuis 1929, avait déja démontré qu'il existe un antagonisme sympathique parasympathique qui se répercute sur le pouvoir bactéricide du sérum du sang: l'excitation du parasympathique augmente ce pouvoir, tandis que celle du sympathique le diminue.

En collaboration avec COMSIA (3), PAPILIAN fit des recherches sur des groupes de chiens en pratiquant alternativement des injections de pilocarpine et d'adrénaline dans le but d'établir une relation entre l'excitation des deux systèmes et le pouvoir opsonique.

Les résultats obtenus ont démontré qu'il se manifeste une augmentation du pouvoir opsonique chez les chiens sur lesquels on produit, avec la pilocarpine, une excitation du parasympathique: tandis que ce pouvoir diminue lorsqu'on excite le sympathique.

D'autres recherches faites par CZUBALSKA sur la manière de se comporter de certains éléments du sang lorsqu'on excite le pneumogastrique au moyen du courant électrique, ont démontré que cette stimulation donne lieu à la diminution du nombre des plaques et des globules blancs dans tout le système veineux périphérique, à l'augmentation de l'alcalinité du sang artériel, à la diminution de la coagulabilité et enfin à une diminution du pourcentage des protéines du sérum de sang.

USUELLI a observé que, après avoir pratiqué la vagotomie bilatérale, la quantité totale des graisses et des lipides contenus dans le sang augmente, dans l'espace d'une dizaine de jours, de 300 pour 100 à peu près: le foie joue sûrement un rôle dans ce phénomène, car, dans ce cas, il contient une quantité de graisses deux fois plus forte que la proportion normale.

NICOLOSI admet, de même, dans ses observations sur la modification de la réserve alcaline pendant la résection du vague, que cette opération produit des altérations dans tous les organes qui maintiennent l'équilibre acido-alcalin, et surtout dans le foie: cet auteur observe aussi que la vagotomie au niveau du cou et la vagotomie sous diaphragmatique donnent lieu à une diminution de la réserve alcaline qui arrive à son maximum 15 ou 20 jours après l'opération.

Ces phénomènes mettent de mieux en mieux en évidence l'existence d'un mécanisme neuro-humoral particulier: la stimulation nerveuse, ou bien son absence, produit la manifestation ou inversement l'inibition, de certains phénomènes humoraux, endocriniens etc, qui, à leur tour, donnent lieu à des excitations ou bien à des processus d'inhibition sur d'autres régions de l'organisme.

Il se forme donc une série de réflexes auto-régulateurs neuro-humoraux ayant une action directe sur le métabolisme, le chimisme et sur le trophisme cellulaire; or, comme il existe une interdépendance très étroite entre ces éléments et les différents systèmes immunitaires, cette action influence, en définitive, les pouvoirs de défense de l'organisme.

Il m'a semblé intéressant de tâcher d'établir quelle est la mesure dans laquelle le système nerveux peut influencer un processus infectieux en voie de développement.

Dans cette communication, je me suis borné à étudier comment se comporte un animal vis à vis d'un processus infectieux, après avoir subi des mutilations nerveuses périphériques et médullaires.

Les expériences furent faites sur des lapins soumis à la résection du

vague au niveau du cou, de la moelle épiniere entre la dernière vertèbre dorsale et la première vertèbre lombaire, et à la résection unilatérale du sciatique. Immédiatement après l'opération, les animaux étaient inoculés, par voie intraveineuse, avec une quantité donnée de suspension bactérienne de « *Bact. prodigiosum* »: d'autres animaux, qui servaient de contrôle, étaient infectés en même temps, de la même façon.

A des intervalles de temps différents les animaux qui avaient été opérés et les témoins, étaient sacrifiés, dans le but de déterminer le pouvoir bactéricide du sang et du suc des différents organes et tissus, et pour étudier la distribution quantitative des germes. Pour les détails de technique, on consultera les travaux de l'Ecole (*Giorn. di Batt. ed Immun.* 1931-1932).

L'ensemble de ces recherches démontre que les lapins vagotomisés, par rapport aux animaux de contrôle, accusent une accumulation plus prononcée de germes dans les organes et dans les tissus surtout dans le foie: ce phénomène se manifeste déjà quelques heures après l'introduction des germes, mais n'est que passager, car il disparait après 24-28 heures.

Le pouvoir bactéricide dans le sang et dans le suc d'organes apparait dès les premières 24 ou 48 heures, mais il n'est pas beaucoup plus fort que celui des témoins et est plutôt inconstant: cette donnée ne peut fournir, à mon avis, de conclusions définitives.

Les résultats obtenus après la résection transversale de la moelle épinière sont identiques à ceux observés sur les témoins: de même les lapins soumis à la résection unilatérale du sciatique n'accusent aucune variation de leurs réactions.

Il est probable que l'on aurait pu remarquer des faits anormaux chez les animaux opérés sur la moelle épinière, s'il avait été possible d'attendre le résultat des différentes phases qui suivent la résection de la moelle épinière. Ces phases sont représentées par une irradiation de phénomènes réactionnels dans la partie du système nerveux qui n'a pas été lésée, et par la disparition plus ou moins rapide, de ces actions diffuses, qui sont suivies par des symptômes résiduaires de plus en plus évidents; mais la mort de l'animal, survenue souvent en quelques heures, n'a pas permis de continuer les recherches.

Institut de Bactériologie et d'Immunologie de l'Université de Turin. Laboratoire pour les recherches scientifiques de l'Hôpital « Maria Vittoria », Turin.

VANNI STEFANO. – **Recherche des variations sur des germes cultivés en association avec le bacille tuberculeux. Observations sur une souche de Bact. coli.**

Dans l'étude de la variabilité bactérienne, un grand nombre de moyens ont été employés pour stimuler la dissociation chez différentes espèces de germes. On sait que ces moyens, indiqués dans leur ensemble comme poussant à la dissociation, sont nombreux et d'ordres divers. Nous pouvons les diviser en excitants physiques (température, tension d'oxygène, rayons ultra-violets, migration à travers les bougies poreuses), chimiques (antiseptiques, couleurs, etc.), en cultures (vieillissement du milieu, substances nutritives spéciales, hydrates de carbone, milieux pauvres), biologiques, sérologiques.

Il existe un champ suggestif d'observation avec les recherches sur les cultures associées, qui, par leurs phénomènes d'antagonisme, antibiose, synergie etc., n'ont pas été étudiées, d'après ce que j'ai pu constater, du point de vue spécial de leur influence éventuelle comme excitants de la variation bactérienne.

Les phénomènes des cultures associées ont été le plus souvent observés d'un point de vue différent de celui des phénomènes de dissociation. On peut rattacher à cette conception quelques observations sur l'influence des produits du métabolisme de quelques germes sur d'autres germes d'une espèce différente. Ainsi, les observations de MARTOGLIO (1899) qui, avec des milieux contenant des produits solubles et insolubles de différents germes, parvenait à rendre pathogènes des pseudo-typhiques, des pseudo-coli, des pseudo-dyphtériques et des pseudo-tuberculeux; de VAUDREMER (1913) qui observait la perte de virulence du bac. tuberculeux mis en contact pendant 24 heures à 39° C. avec de l'extrait filtré d'*Aspergillus fumigatus;* de SANARELLI (1927), qui voyait l'*Heliconema Vincenti*, cultivé sur le filtrat de culture da *B. mesentericus*, prendre la forme de bacilles fusiformes.

On a observé que quelques germes, en cultures associées, présentent des caractéristiques biochimiques différentes de celles que possédait la souche originaire.

BURNET (1925), en cultivant un *M. melitensis* avec un *paramelitensis* et avec d'autres germes voyait le premier prendre la caractéristique de la thermoagglutination, qui est propre au *paramelitensis*. CASTELLANI (1925) par l'association du B. typhique avec le B. de Morgan et de ce dernier avec le b. dysentérique Flexner, observa d'intéressants changements dans les activités fermentatives de ces germes. J. LOMMEL (1926), en associant au B. typhique au paratyphique et au B. dysentérique Shiga le *B. coli*

commune, observa que ce dernier acquérait la propriété de faire fermenter le saccharose, caractère distinctif du *B. coli communius*.

Les quelques mots que je viens de dire au sujet des phénomènes particuliers observés dans les cultures associées, suffisent pour justifier l'intérêt que peuvent présenter les recherches sur la manière de se comporter des phénomènes dissociatifs, comme on les comprend aujourd'hui, vis à vis de germes justement cultivés avec d'autres d'une espèce différente.

C'est principalement dans ce but que PETRAGNANI a institué une série de recherches, en associant différentes espèces de germes à des cultures de B. tuberculeux. Il a déjà rapporté les faits observés sur le B. tuberculeux, et c'est à nous, ses collaborateurs, qu'il a confié le soin d'étudier les phénomènes de variation présentés par les différentes espèces de germes placées dans ces conditions. Je rapporte ici les résultats de quelques observations que j'ai faites, à ce sujet, sur une souche de *B. coli*.

La souche de *B. coli* que j'ai examinée, marquée par la lettre *A* est une vieille souche de collection dont nous ne connaissons pas l'origine et qui présente tous les caractères, contrôlés au début de l'expérience, pour la détermination du *B. coli commune*.

On ensemence dans de grands tubes à essai contenant 20 cc. de bouillon glycériné à 2% à pH = 7,14 (potentiomètre) un petit fragment de voile bacillaire d'une culture en milieu de Sauton de b. tuberculeux de la souche Vallée. Après 12 jours de séjour à l'étuve à 37° C., on constate que la pellicule caractéristique s'est abondamment développée sur toute la surface du bouillon de culture, que le liquide qui est au-dessous est limpide et que la réaction du milieu n'a pas varié. A ce moment, on contamine une culture de b. tuberculeux, avec une oese d'émulsion de *B. coli*, portée au-dessous du voile bacillaire, en évitant de rompre et d'enfoncer ce dernier.

Comme témoin, on ensemence en même temps une oese de cette même émulsion dans un grand tube contenant 20 cc. de ce même bouillon glycériné stérile, qui avait servi aux cultures du b. tuberculeux.

L'émulsion du *B. coli* avait été faite en délayant dans 5 cc. de bouillon ordinaire une oese de culture de 48 heures, en bouillon.

Après trois jours de séjour à l'étuve à 37° C. on trouve, sans différence appréciable, que le *B. coli* s'est abondamment développé dans les deux tubes dont le liquide est devenu trouble. Dans le témoin une grande quantité de bulles de gaz se sont produites. Dans le tube de culture associée, le voile tuberculeux s'est rompu en plusieurs points et s'est enfoncé en partie; des bulles de gaz montent à la surface et soulèvent les résidus flottants du voile bacillaire. On agite ce tube de manière à ce que le voile s'enfonce complètement et on le remet à l'étuve ainsi que la culture témoin en bouillon.

L'observation continuée pendant 60 jours, nous montre que, dans la culture associée, il ne se forme pas un second voile tuberculeux; le milieu présente après cette période de temps une réaction acide pH = 6 (potentiomètre).

Les ensemencements de fragments de voile tuberculeux, faits tous les 6 jours, dans un milieu électif (PETRAGNANI) deviennent négatifs à partir du 12ème jour.

A des intervalles différents, à partir du moment de l'ensemencement, on fait de la culture associée et de la culture témoin 3 isolements sur plaque en boîte de Petri (95 cmq.) pour l'étude des caractères des colonies (1).

Je résume dans le tableau suivant les données résultant de l'examen des plaques gardées pendant 48 h. à l'étuve (37° C.) et pendant 7 jours à la température ambiante.

Prélèvements	De la culture associée avec le bacille tuberculeux	De la culture témoin
1er 7ième jour après l'ensemencement	Prépondérance de colonies intermédiaires. Colonies normales S.	Prépondérance de colonies S. Quelques colonies intermédiaires.
2ième 25ième jour après l'ensemencement	Prépondérance de colonies S. Quelques colonies SR, quelques unes de ces dernières donnent des filiations à secteur nettement R.	Prépondérance de colonies S. Colonies intermédiaires; quelques unes de ces dernières donnent des filiations à secteur nettement R.
3ième 40ième jour après l'ensemencement	Prépondérance de colonies S. Beaucoup de colonies sR.	Prépondérance de colonies Sr. Quelques SR avec secteurs à structure granulo-filamenteuse.

En examinant ce tableau on voit que l'on n'a point trouvé, en définitive, de différences nettes entre les plaques obtenues par la culture associée et celles obtenues par la culture témoin; mais on remarque toutefois que la souche de *B. coli* A, en examen, présente des phénomènes marqués de dissociation.

On a observé très fréquemment dans des colonies intermédiaires, la présence de secteurs d'un aspect granulo-filamenteux (rappelant le

(1) J'ai décrit les procédés techniques et de recherche suivis par notre Ecole pour l'étude des variations dans une note précédente à laquelle je renvoie pour les détails (VANNI - « *Boll. dell'Ist. Sier. Milanese* », Novembre 1933).

caput medusae) et on a constaté d'une façon caractéristique, toujours dans des colonies intermédiaires, l'apparition de filiations à secteur cunéiforme ayant des caractères nettement rugueux (V. tableau).

J'ai pu constater les mêmes phénomènes dans quelques souches de *B. coli* que j'ai étudiées dans de précédentes recherches, mais bien moins fréquemment et d'une façon moins marquée.

Après 3-4 isolements sélectifs en séries, j'ai obtenu des filiations précédentes une forme R pure, aussi bien avec une colonie provenant d'une culture associée qu'avec une colonie provenant d'une culture témoin.

Je suis arrivé aussi à sélectionner la forme R des colonies intermédiaires SR et sR après une série plus ou moins longue d'isolements sélectifs.

Dans mes recherches précédentes sur les variations, étudiées sur quelques souches de *B. coli* cultivées en conditions normales, j'ai particulièrement décrit les caractéristiques spéciales des formes variées (V. note 1). Les résultats des différents examens faits sur les formes de variation tirées de cette souche s'accordent avec ceux que j'ai déjà remarqués précédemment.

La forme R de la souche *B. coli A* aussi présente, outre les caractéres distinctifs de la colonie, les traits différentiels de la croissance agglutinée en bouillon et des agglutinations aspécifiques (sol. NaCl 0,85% et trypaflavine $1^{\circ}/_{oo}$). Les formes intermédiaires sont souvent reconnaissables par l'aspect différent des colonies et par l'agglutination partielle à l'épreuve de la trypaflavine en gouttes (drop-agglutination), épreuve qui est négative avec les formes S.

J'ai seulement pû constater à l'examen microscopique, qui a été fait à chaque prélèvement provenant des cultures et des différentes formes de colonies, que dans les préparations provenant des colonies intermédiaires on a un polymorphisme plus accentué, avec présence de formes longues, et très longues, en quantité abondante. Ce fait a été signalé par HADLEY comme l'indice du commencement du processus dissociatif d'un germe.

La coloration de Gram (originale), la culture en gélatine, la réduction du rouge neutre, la production d'indol, les épreuves de fermentation avec les différents hydrates de carbone ne présentent aucune différence remarquable entre la souche originaire et les variantes.

La forme R dissociée présente une stabilité notable en culture sur gélose tandis que les formes intermédiaires, comme toujours, tendent à la régression.

On peut conclure, d'après les résultats obtenus que pour la souche de *B. coli* examinée, la culture associée en bouillon glycériné avec le bacille

tuberculeux n'a pas mis en évidence une stimulation particulière des phénomènes dissociatifs, puisque ces derniers se sont montrés, quantitativement, sensiblement égaux dans la culture témoin.

Etant donné que dans la culture associée le développement du *B. coli* a été visiblement normal et vigoureux, et qu'on a observé rapidement des phénomènes d'antibiose de la part du bacille tuberculeux (dissociation du voile de culture, perte de vitalité peu de jours après), la stimulation des phénomènes de variation observés peut se rapporter au milieu nutritif (bouillon glycériné) puisqu'il a déjà été constaté que la glycérine constitue pour certains germes un stimulant à la dissociation (EINSENBERG).

RÉSUMÉ. — L'A., comme corollaire des recherches instituées par PETRAGNANI, a étudié l'influence déterminée par la culture en association avec le bacille tuberculeux d'une souche de *B. coli*, sur les phénomènes de variation.

Dans la culture associée et dans la culture témoin, la souche examinée a montré des phénomènes dissociatifs à peu près équivalents.

Etant donné que dans la culture associée des phénomènes précoces d'antibiose se sont manifestés aux dépens du bacille tuberculeux, l'A. croit que la stimulation aux phénomènes de variation observés, dans les limites de ces essais, doit se rapporter au milieu de culture (bouillon glycériné).

Institut d'hygiène de la R. Université de Sienne.

BIBLIOGRAPHIE

BURNET, *Arch. Inst. Pasteur* (Tunis), 1925, 14, p. 247.
CASTELLANI, *Brit. Med. Jour.*, 1925, 2, p. 734.
EINSENBERG, *Centr. f. Bakt. O.*, 1915, 62, p. 305.
LOMMEL, *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 95, p. 711.
MARTOGLIO, *Ann. Ig. Sper.*, 1899.
PETRAGNANI, *Atti IV Congr. Naz. Micr. Milano*, ottobre 1932.
PETRAGNANI e MAZZETTI, *Atti IV Congr. Naz. Micr. Milano*, ottobre 1932.
SANARELLI, *Ann. Ig.*, 1927, p. 569.
VAUDREMER, *C. R. Soc. Biol.*, 1913, 74, pp. 278 e 752.

Direttore responsabile: Dott. Prof. A. ZIRONI

INDUSTRIE GRAFICHE ITALIANE STUCCHI — MILANO, Via S. Damiano, 16 - 1933-XII.

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA
SEZIONE ITALIANA

V° CONGRESSO NAZIONALE DI MICROBIOLOGIA
Cagliari 27, 28, 29, 30 Maggio 1934-XII

La Presidenza della Sezione Italiana della Società Internazionale di Microbiologia indice il V° Congresso Nazionale di Microbiologia in Cagliari, nei giorni 27, 28, 29, 30 maggio 1934-XII

Saranno svolte le seguenti relazioni:

G. Alessandrini (Roma): *Nuove vedute sulla biologia dei parassiti malarigeni.*

P. Mino (Torino): *I gruppi sanguigni in clinica medica.*

G. Orsi (Napoli): *Il batteriofago.*

V. Rivera (Perugia): *I virus filtrabili nella patologia vegetale.*

Al Congresso sono ammesse comunicazioni (non più di due per congressista) su argomenti inerenti alle relazioni ed anche su altri argomenti di microbiologia. Non sono accettate comunicazioni avente carattere pubblicitario.

Il testo delle comunicazioni, dattilografato, deve essere inviato entro il 15 marzo 1934 alla Segreteria della Società, via Darwin, 20, Milano.

Non saranno accettate comunicazioni che pervenissero dopo tale data. Sono accettate, con le stesse norme, anche comunicazioni di studiosi stranieri.

Le comunicazioni dovranno portare un riassunto di non più di 20 righe, che sarà distribuito in bozze di stampa ai Congressisti qualche giorno prima del Congresso.

In occasione del Congresso saranno organizzate una o più gite nelle zone più caratteristiche della Sardegna.

La quota di partecipazione al Congresso è di Lit. 25 e darà diritto al volume degli Atti ed alla partecipazione alle gite.

Avvenendo il Congresso in occasione della Primavera Sarda, i Congressisti potranno usufruire dei ribassi ferroviari e marittimi concessi in tale occasione.

Si è costituito in Cagliari un comitato locale così formato:

Presidente: Prof. Luigi Castaldi.

Vice-Presidenti: Prof. Mario Aresu, Prof. Giuseppe Brotzu, Prof. Carlo Verdozzi.

Membri: Prof. Agostino Castelli, Prof. Carlo Cerruti, Prof. Paolo Rombi.

Segretari: Dott. Edmondo Bray, Dott. Carlo Maxia.

Agli aderenti sarà quanto prima inviato un programma particolareggiato sui lavori del Congresso, sui viaggi, alloggi e gite.

Per le iscrizioni al Congresso, Relazioni, Comunicazioni rivolgersi ai segretari Prof. *C. Arnaudi* e *G. Dessy*, Via Darwin, 20, Milano.

Il Congresso di Microbiologia ha luogo in concomitanza con il Primo Convegno Medico Regionale Sardo di cui pubblichiamo il programma:

25 Maggio 1934, ore 10. Inaugurazione e relazione del prof. M. ARESU: *Le diatesi emorragiche.* - Ore 16. Comunicazioni varie. Relazione del prof. DELITALA: *Echinococcosi.*

26 Maggio 1934, ore 9. Relazione del prof. L. CASTALDI: *Tiroide e gozzismo in Sardegna*, e Relazione del prof. G. FALCHI: *Leishmaniosi cutanea.* - Ore 11,30. Gita e pranzo allo Stabilimento termale di Sardara.

27 Maggio 1934, ore 10. Partecipazione alla inaugurazione del V° Congresso Nazionale di Microbiologia. Ricevimento in Municipio. - Ore 16. Relazione del prof. BACIALLI: *Malaria e gravidanza.*

SANGIORGI G. – **Dissociation microbienne par les émanations du radium.**

Parmi les facteurs capables de provoquer la dissociation des formes microbiennes, on connaissait jusqu'à présent: la température, la pression, la tension d'O, les rayons ultraviolets, et aussi avec PETRAGNANI, la migration travers les bougies poreuses. Quelques unes de mes expériences faites avec le *B. prodigiosus* m'autorisent à y ajouter les émanations du Radium.

Dans 4 tubes contenant chacun 5 cmc. de sol. physiologique radioactivèe par du bromure de radium et stérilisée par filtration sur bougie, j'ai délayé una oese de couche de culture d'une souche de *B. prodigiosus* originairement douée d'une belle couleur rouge sanguin. Le titre radioactif de la solution était respectivement dans les 4 tubes, de 13,2-132-1320-13200 U. M. par litre. Une suspension microbienne en solution physiologique stérile, non radioactive, servait de témoin.

La vérification préalable de la couleur d'origine de la souche examinée (celle que j'obtenais par exemple sur gélose ordinaire au PH = 7,2 à température ordinaire) n'était pas à négliger; il est, en effet, connu qu'il suffit d'un petit écart dans la réaction du milieu pour causer, bienque, faiblement, un virage de la couleur. C'est pourquoi, je prenais donc la précaution de me servir toujours pour mes ensemencements de la même gélose, préparée dans la même séance. Je gardais à température ordinaire les suspensions radioactives et les suspensions témoins. Tous les 10 jours, je pratiquais sur gélose l'ensemencement de chaque suspension. Pendant les premières 24 heures, je gardais les ensemencements à 37° C, et ensuite je les maintenais à la température du laboratoire. Aucune variation de la couleur ne se produisit dans aucun des 5 tubes de gélose jusqu'au 20ième jour. Mais au 3ième repiquage sur gélose contaminée avec la suspension radioactive à 13200 U. M. l'enduit de culture commença à montrer des variations dans la couleur, en changeant sa couleur originaire rouge-sangin (comparée avec le témoin) en un jaune orangé. Mais ce virage n'était pas stable: il suffisait de faire le repiquage dans une autre gélose pour voir reparaître la couleur type primitive. Mais le but de mon expérience ne devait pas se limiter à la constatation d'une modification éventuelle de la couleur, sous l'influence d'un stimulus physique intense tel que les cellules bactériennes le trouvent dans un milieu radioactivé à 13200 U. M. par litre. Je voulais arriver à obtenir comme phénomène de dissociation chromogénétique l'abolition complète de la chromogénèse.

Cette hypothèse n'était pas dénuée de fondement. En effet, au bout

de trois mois, les premières colonies blanches commencèrent à paraître sur la gélose ensemencée avec la suspensione qui était plus fortement radioactivée: à mesure que le stimulus prolongeait son action, les colonies blanches devenaient de plus en plus nombreuses, jusqu'à donner après 6 mois environ, un enduit de culture parfaitement incolore. Au contraire, les ensemencements faits avec d'autres suspensions moins radioactives, continuèrent à donner des enduits colorés qui ne se différenciaient pas beaucoup du témoin. Parfois, ils paraissaient encore plus foncés que le témoin lui même, signalant ainsi l'action « biotique » exercée par l'émanation.

Avec l'abolition stabilisée de la chromogénèse chez les germes en suspension dans la solution physiologique la plus fortement radioactive, on pouvait affirmer que le phénomène dissociatif s'était produit comme je l'avais prévu: c'est à dire sous l'action d'un stimulus très vif, tel qu'il peut résulter d'une radioactivité de 13200 U. M. par litre, et, en prolongeant ce stimulus pendant longtemps, on est parvenu à faire ainsi une profonde impression sur la cellule bactérienne, jusqu'à en altèrer ses fonctions d'échanges et à la dépouiller pour toujours de son pouvoir chromogène.

Evidemment, il s'agit d'un stimulus qui par sa vivacité et par son action prolongée a dépassé la limite « biotique », pour entrer dans le champ « abiotique » et provoquer ainsi des phénomènes anormaux.

Je crois trouver un certain interêt dans ce phénomène de l'abolition définitive de la chromogénèse chez une souche de *B. prodigiosus*, car il peut être compris parmi ceux par dissociation, et plus précisement de dissociation due à des causes externes et de nature physique.

Je fis cette constatation en dehors des notions, anciennes et récentes que nous possédions déja sur le *B. prodigiosus*, étant donné qu'il s'agit d'un germe fort enclin aux variations spontanées, c'est à dire aux variations dues à des causes internes, et tenant au germe lui même.

(Voir sur la question les travaux de BEIJERINK, EISENBERG, DADDI, cités dans la relation très documentée de PETRAGNANI au IVe Congrès Ital. de Microbiologie de Milan, 1932).

Institut d'Hygiène et de Bactériologie de l'Université Royale de Bari.

SANGIORGI G. – Constatation de " brucelle ,, dans le vagin humain (1).

La constatation d'une forme de « *brucella* » que nous avons faite par hasard au cours de l'examen en culture du mucus vaginal d'une jeune fille soupçonnée de blennorragie, peut présenter un certain intérêt, surtout par les considérations épidémiologiques qui en dérivent. Au troisième jour de la culture, nous avons remarqué avec surprise que dans les tubes de gélose au sang de lapin et de gélose ascite, où nous avions ensemencé le prélèvement vaginal, s'était formé une mince couche microbienne, dont l'examen microscopique nous orienta vers une « *brucella* » se présentant presque en culture pure. Ne pouvant pas, pour des raisons indépendantes de notre volonté, soumettre la malade à la vaccinothérapie de WRIGHT, ni pratiquer d'hémoculture, uous nous sommes limités aux essais suivants: repiquage sur gélose Stafseth et essai correspondant par H^2S (résultat négatif), réaction d'ALESSANDRINI et SABATUCCI par la trypaflavine (résultat négatif). Au contraire, l'agglutination aspécifique par l'ac. lactique à 1 : 400 de VERCELLANA et ZANZUCCHI a été positive. Ayant essayé la souche avec un sérum agglutinant, nous avons obtenu un résultat négatif. Ce résultat ne nous a pas surpris, puisque on sait que des souches récemment isolées de l'organisme n'ont aucune faculté d'agglutination. Mais de l'ensemble de ces épreuves positives et négatives, ainsi que de l'examen bactérioscopique, au cours duquel nous avons observé de toutes petites formes cocco-bacillaires, gram négatif, immobiles, nous sommes arrivés à la conclusion qu'il s'agissait d'une « *brucella* » et, plus précisement, d'une « *brucella mélitensis* ». Cette constatation ne pouvait pas nous laisser indifférents au point de vue épidémiologique. En effet, ces remarques nous poussent â envisager la possibilité d'une contagion interhumaine, à l'occasion des rapports sexuels, plus fréquente que l'on ne pense.

Le fait que les « *brucelle* » peuvent s'installer dans le vagin humain, est très clairement expliqué lorsqu'on pense qu'une des voies principales de transmission du virus, d'homme à homme et d'animal à animal est constituée par l'élimination des urines. ALESSANDRINI et PACELLI, rapportent que KENNEDY à Malte, a trouvé la *brucella melitensis* 186 fois, sur 1974 urines examinées, c'est à dire dans 10% des cas.

ALESSANDRINI et PACELLI, ajoutent que la constatation de « *brucelle* » dans le mucus vaginal n'a été signalée que deux fois, et au cours de l'examen de 41 prostituées de Malte, qui sur 134 examinées, avaient

(1) Communication à l'Académie Pouillaise de Sciences, le 22 Janvier, 1934.

présenté une séro-réaction positive. Ces auteurs écrivent encore que « Quoique dans cette recherche le pourcentage des femmes éliminatrices de « *brucelle* » dans leurs sécrétions vaginales soit faible, la transmission de la fièvre ondulante par les contacts sexuels doit cependant être considérée comme possible. En effet, des auteurs anglais observèrent qu'à Malte plusieurs soldats ont contracté des maladies vénériennes en même temps que la mélitococcie. Nous allons plus loin en admettant que si l'on faisait de recherches méthodiques sur une plus vaste échelle, dans des endroits très infectés, la constatation de « *brucelle* » dans les voies génitales de la femme donnerait des résultats insoupçonnés jusqu'à présent. Le peu de connaissance que nous avons à ce sujet pourrait ainsi s'améliorer, surtout en ce qui concerne le rôle que les « *brucelle* » peuvent jouer dans l'étio-pathogénie des fausses couches chez la femme, ainsi qu'elles le jouent chez les animaux (chèvres, vaches, truies, etc.).

Nous nous proposons dans l'avenir de poursuivre ces études.

De l'Institut d'Hygiène et Bactériologie de l'Université Royale de Bari.

Consulter: Alessandrini et Pacelli, « Les Brucelloses 1932 ». Rome, Ed. « *Annali d'Igiene* ».

CERRUTI C. F. et CREMONA P. – **Essais d'immunisation locale chez les bovidés atteints d'avortement infectieux** (1).

La lutte contre l'avortement infectieux, provoqué chez les bovins par les microbes appartenant au groupe « *Brucella* », est généralement basée sur la recherche par la séro-agglutination des animaux infectés, la séparation des sujets réagissants, la désinfection soigneuse des étables et de tout ce qui provient ou est venu au contact des avortées, et enfin sur la vaccination.

Les résultats obtenus avec la méthode reposant exclusivement sur l'élimination systématique de tous les animaux réagissants et la protection des troupeaux sains reconstitués contre l'infection exogène ont été bons. Elle s'est révélée cependant une entreprise très laborieuse et même très coûteuse, quoique donnant les résultats les meilleurs.

Les procédés d'immunisation active des bovins contre les « *Brucelle* » peuvent être réunis en deux groupes, selon qu'on utilise des vaccins tués ou vivants. La plupart des auteurs sont d'avis que la vaccination au moyen de cultures tuées, par la chaleur ou par différents agents chimiques

---

(1) Ces recherches ont été possibles grâce à une subvention du Conseil National des Recherches. Cette communication a été présentée à l'Académie Vétérinaire de France par le Secrétaire général Professeur E. Cesari, dans la séance du 5 octobre 1933.

(formol, ac. phénique, chloroforme, tricrésol, toluol, etc.) donne de très médiocres résultats. L'emploi des vaccins vivants a été préconisé à la suite des insuccès obtenus avec les vaccins tués, et actuellement c'est la méthode la plus suivie.

On a essayé l'inoculation de vaccins vivants, mais non virulents, de vaccins vivants et virulents, de vaccins vivants préparés avec les microbes isolés des sujets de l'étable infectée. La preuve de la supériorité de l'un plutôt que de l'autre de ces vaccins vivants n'a pas encore été donnée, et même leur efficacité est mise en doute, au moins dans certaines conditions.

Les principales objections que l'on peut faire à l'emploi des vaccins vivants sont au nombre de trois: 1) les animaux inoculés peuvent quand même avorter et devenir stériles; 2) les animaux vaccinés peuvent devenir des « porteurs de germes » et contribuer à la diffusion de l'infection en éliminant la « *Brucella* » avec le lait ou les déjections; 3) les « *Brucelle* » éliminées par les animaux porteurs de germes peuvent constituer une source d'infection pour l'homme.

A ces critiques, on rèpond que les vaccins vivants ne semblent pas augmenter le nombre des animaux qui éliminent, par la mamelle ou par les sécrétions utérines, à la suite de la parturition, les germes du groupe *Brucella*; on répond aussi que l'avortement et la stérilité surviennent rarement chez les animaux qui ont été traités avec les vaccins; que le danger d'infection pour l'homme est relatif, parce que la plupart des souches de « *Brucella* » isolées des bovidés est douée d'une virulence très faible pour l'homme. Cependant, certaines souches, en particulier celles d'origine ovine ou caprine, se sont montrées capables, en certaines occasions d'infecter très facilement les bovins ainsi que les hommes (Cerruti).

L'importance des vaccins vivants dans la lutte contre l'avortement infectieux des bovins ne doit pas cependant nous faire oublier ce fait primordial: le degré d'immunité provoqué par ces vaccins n'est pas, en bien des cas, suffisant pour empêcher les surinfections. En effet, quelques auteurs sont d'avis que les caractères de l'immunité contre les *Brucelle* sont plutôt ceux d'une « prémunition ». Il ne faut pas oublier, non plus, que l'infection à *Brucella* est une infection *sui generis*, qui affecte seulement les animaux à maturité sexuelle complète et se limite à exercer le plus souvent son action pathogène au niveau du placenta et des enveloppes foetales sans se généraliser aux tissus maternels. Il y a, en réalité, une manifeste prédilection de ces germes pour certains tissus appartenant plus au produit de la conception qu'à la mère. La localisation dans la mamelle et ses ganglions n'est que secondaire à l'infection du foetus.

Le problème de l'immunisation anti-abortus apparaît donc bien dif-

ficile à résoudre parce qu'il faudrait rendre réfractaires à l'infection des tissus qui n'existent pas encore chez l'animal à vacciner. Nous nous sommes demandés s'il ne serait pas possible d'immuniser les bovins contre l'avortement épizootique par le traitement local des muqueuses vaginale et utérine qui paraissent être le siège des premières lésions et sont douées d'une réceptivité élective pour les « *Brucelle* ».

Nous avons essayé tout d'abord l'immunisation locale par l'introduction vaginale d'ovules préparés avec des cultures de « *Brucella* » sur gélose au foie, de 48 heures, émulsionnées en eau physiologique formolée (3 pour mille), portées à une concentration finale de 4 milliards de germes par cc. Chaque ovule, préparé avec de la gélatine et de la glycérine, contenait au total 50 milliards de germes environ.

Grâce à l'obligeance du docteur VENCHI, vétérinaire communal à Robbio (Pavia) et celle d'un propriétaire de la région, nous avons pû traiter ainsi 21 vaches, appartenant à une même étable, où l'avortement infectieux avait déjà donné des manifestations certaines de sa présence. Nombre de vaches ainsi traitées étaient en période plus ou moins avancée de gestation, d'autres au contraire étaient non gravides, et quelques-unes étaient des génisses. Parmi les premières quelques-unes avaient déjà avorté.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons essayé l'immunisation locale par l'injection intra-utérine d'une émulsion de *Brucella* en eau physiologique formolée à 5 pour mille, standardisée à 2 milliards de germes par cc. Le docteur VENCHI a pu ainsi traiter 17 vaches, en introduisant directement dans l'utérus de chacune 15-20 cc. de cette émulsion. Ces animaux étaient, bien entendu, des vaches non gravides ou des génisses, et faisaient partie de la même étable que les précédentes. Nous avons eu occasion de constater que l'injection intra-utérine, tout en restant une opération d'exécution facile, permet de porter le vaccin en contact direct avec la muqueuse utérine, tandis que les ovules n'atteignent que rarement le col de l'utérus et limitent leur action à la muqueuse vaginale.

Les souches de *Brucella* qui ont servi à ces expériences sont au nombre de quatre et ont été isolées en Piémont de vaches ayant avorté: deux (ab. Riva di Chieri et ab. Mathi) possèdent les caractères biochimiques qu'HUDDLESON a fait connaître comme typiques pour la variété de Brucella, pathogène pour l'homme et les animaux, qui se retrouve le plus fréquemment dans le bassin de la Méditerranée chez l'homme, la chèvre ou la brebis (*Br. melitensis*). Les deux autres souches (ab. Lauriano et ab. Andezeno), isolées dans les mêmes conditions que les précédentes, présentent les caractères bactériostatiques reconnus typiques par HUDDLESON, pour la var. *abortus* de *Brucella*, variété très répandue parmi le bétail bovin du monde entier et qui est la cause la plus fréquente de l'avor-

tement infectieux, mais peut toutefois infecter aussi l'homme en provoquant un syndrome clinique identique à celui causé par *Br. melitensis, sensu strictiori*, c'est-à-dire la fièvre ondulante. La souche ab. Andezeno se distingue toutefois de ab. Lauriano par le fait qu'elle ne produit pas d'H^2S en culture sur gélose au foie. Ce caractère est aussi, d'après HUDDLESON, un des attributs des souches appartenant à la variété *abortus* des *Brucelle*.

Les animaux soumis à ces traitements locaux fûrent maintenus ensuite dans la même étable, à côté d'un nombre presque égal d'animaux qui n'avaient pas été vaccinés et servaient de contrôle. Trois jours après le traitement par les ovules vaccinants se constatèrent deux cas d'avortement chez des vaches qui étaient presqu'au terme de la gestation. Il n'y eut pas ensuite d'autres cas d'avortement, ni chez les animaux traités, ni chez les sujets témoius.

Nous ne croyons pas encore possible de parler de résultats de ces vaccinations locales, car le nombre de nos expériences est trop petit et le recul de temps trop court pour nous permettre de juger de la valeur de cette méthode d'immunisation contre l'infection du type *Brucella* chez les bovidés. Nous croyons pourtant utile de faire connaître cette voie de vaccination contre l'avortement épizootique, afin qu'elle soit expérimentée plus largement que nous ne l'avons pû faire, et réunir ainsi un nombre de cas suffisant pour permettre un jugement définitif.

Des expériences ultérieures feront ressortir quel est le mode le meilleur de préparation du vaccin: si l'on doit préférer le formol à l'ac. phénique, ou à tel autre agent chimique ou physique pour tuer les germes, si l'on peut se risquer à utiliser des cultures vivantes, attenuées ou non, pour les injections intra-utérines, et si le traitement par les ovules-vaccins peut servir comme moyen d'entretien de l'état d'inmunité produit par les injections intra-utérines.

Institut d'Hygiène de l'Université de Turin.
Clinique médicale de l'Ecole supérieure de Médecine Vétérinaie de Naples.

SALVATORE LIDDO. – **Le Groupe " Brucella " dans les milieux a l'oeuf** (1).

Après le travail de SANGIORGI (2) sur la manière de se comporter des « *brucelle* » en S. U. T. de PERGOLA, recherchant un milieu de laboratoire qui par quelques caractères en culture, nous permit de différencier, les 4 composants du groupe « *Brucella* », nous avons voulu essayer 8 souches de *Br. melitensis*, 6 souches de *Br. paramelitensis*, 7 souches de *Br. abortus* et 1 de *Br. parabortus*, dans quelques milieux à l'oeuf comme

ceux de PETRAGNANI, d'HOHN et de PETROFF. Pour toutes les souches employées, nous devons remercier la Prof. ALESSANDRINI de l'Institut d'Hygiène de Rome.

Suivant le développement de la couche de culture, nous n'avons pas seulement tenu compte du jour où le développement a commencé, mais des aspect particuliers que cette couche aurait éventuellement pû prendre, plus ou moins précocement.

Dans le tableau ci-dessous nous avons indiqué le jour du début du développement, par des signes correspondants aux 3 milieux employés. L'observation a été poursuivie pendant un mois.

Dans ce tableau on remarque bien comment la plupart des souches employées se développent dès les 10 premiers jours et dans les 3 milieux: il n'y en a que quelques unes en retard, spécialement parmi celles ensemencées sur le milieu de Petroff. Quelques autres sur le milieu de PETRAGNANI sont tout à fait précoces. Les souches ensemencées sur le milieu de HOHN occupent une place intermédiaire. Une exception est à noter pour les souches telles que l'*abortus* 20, qui bien que s'étant développées dans d'autres milieux, ne se sont pas développées dans aucun de ces trois milieux.

On peut encore remarquer que le milieu de PETRAGNANI est mieux adapté au développement du groupe *melitensis-paramelitensis* qu'à celui du groupe *abortus-parabortus*.

On a eu une différence de 60% en plus, en faveur du premier groupe. Le défaut de développement du *Parabortus* dans le milieu de PETRAGNANI est étonnant. S'agit-il d'un caractère négatif qu'on pourrait utiliser dans la pratique aux fins de différenciation? Nous ne pouvons pas l'affirmer, puisqu'il s'agit d'une expérience limitée à une seule souche.

Dans ce milieu, les colonies paraissent colorées d'un vert plus foncé que la teinte du milieu même, et il arrive assez souvent que le milieu se décolore au fur et à mesure que la couche microbienne se colore. Nous avions espéré obtenir quelque différence entre les trois « *brucelle* » dans l'intensité de la couleur. Au contraire, il n'y en a aucune. Excepté l'épisode négatif de la souche *parabortus*, pour lequel des recherches ultérieures pratiquées sur plusieurs souches pourront seules établir la constance, le développement des « *brucelle* » sur le milieu de PETRAGNANI, ne présenterait pratiquement aucun avantage, ne pouvant même pas compter sur la précocité plus ou moins grande du développement, puisque nous avons vu, par ex, se développer une souche de *B. abortus* (n. 18) parallèlement aux souches 5-7-8 de *B. melitensis dès* la 3ième journée.

On peut dire la même chose pour le milieu de PETROFF. Celui-ci bien qu'ayant donné le plus grande nombre de développements tardifs, les a donnés indifféremment, tantôt pour l'une, tantôt pour l'autre des souches,

Jours d'observation	Souches de *Br. Melitensis*								*Br. Paramelitensis*						*Br. Abortus*							*Para-Abortus*
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
3					+		+ ●	+										+			○	
5		+							+								+					
7	○ ●	○ ●		○	○ ●	○ +	○	●	○ ●		○	○ +	○	○			○ ●	○ ●	●		●	●
9										+	●											○
11	+			●												○			○			
13													+									
15						●							●	●	●							
17																						
19															○							
21																						
23			●	+																		
25																						
27																						
29			+																			
31																						

+ Petragnani ○ Hohn ● Petroff

avec un enduit grisâtre tirant sur le violacé. La manière de se comporter sur le milieu de HOHN n'est pas intéressant seulement pour l'observation de signes différentiels, mais aussi pour le phénomène de chromogénèse ressortant des cultures qui prennent une couleur d'un brun-chocolat plus ou moins vite.

Je dirai encore que nos observations étaient dejà en cours quand parut la note de MASTROIENI (3) signalant ce phénomène pour les souches de *B. melitensis* et de *B. abortus*, tant anciennes que nouvelles.

Nous songeons justement à confirmer les résultats de cet A. et à partager avec lui l'opinion que le mécanisme de la production du pigment, c'est à dire d'une mélanine, doit être attribuée à une activité enzymatique des « *brucelle* ».

Il faut ajouter, cependant, que ce phénomène étant commun aux *B. paramelitensis* et *parabortus*, il ne peut pas avoir la valeur d'un signe de différenciation spécifique entre les 4 composants du groupe; mais il peut servir de différenciation de genre vis-à-vis d'autres germes. Comme conclusion, excepté cette étrange propriété chromogénétique des « *brucelle* » qu'on observe dans le milieu de HOHN, l'emploi des milieux à l'oeuf comme procédé de différenciation des souches du type « *brucella* » entre elles n'a pas d'intérêt, à moins qu'en employant un grand nombre de souches, on n'arrive à établir éventuellement l'absence de culture du *B. parabortus* dans le milieu de PETRAGNANI. Ainsi ce caractère dè *B. parabortus*, bienque négatif, pourrait être un caractère de différenciation vis-à-vis des autres « *brucelle* ».

Institut d'hygiène et bactériologie de l'Université Royale de Bari.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Communication faite à l'Académie scientifique des Pouilles (Janvier, 1934).
(2) SANGIORGI, « Il gruppo brucellare nei terreni al tellurito », *Annali d'Igiene*, 1933.
(3) MASTROIENI, « La chromogénèse chez les germes du type « Brucella » dans un milieu à l'oeuf », *Boll. de la Sez. Ital. della Soc. Intern. di Microb.*, 1932, n. 10.

NOTE COMPLEMENTAIRE. — Nous venions justement d'adresser cette note à la rédaction du *Bulletin de la Section italienne de la Soc. Internationale de Microbiologie*, quand nous avons eu connaissance des résultats obtenus par M.elle DE SANTIS de l'Institut d'Hygiène de Palerme parus dans le fasc. du *Bulletin de l'Institut Sérothérapique de Milan*, 1933. Entre nos résultats et ceux de cet A. il y a plusieurs points de contact, mais nous ne pouvons pas accepter ses conclusions si absolues, puisque la « *Brucella abortus* » peut aussi se développer dans le milieu de Petragnani et présente des caractères analogues à ceux de la « *Br. melitensis* » (précocité et aspect).

Cependant nous arrêtons notre attention sur le fait que dans deux cas, le développement des *B. parabortus* dans le milieu de Petragnani, n'a pas eu lieu ainsi qu'en témoigne l'A. elle même. Si la même chose se présentait aussi pour d'autres souches, nous pourrions attendre de ce milieu un caractère négatif de différenciation possible, uniquement pour la « *Brucella parabortus* ».

BATTAGLIA M. - **Eumices tuberculosis** (Deuxième note).

Par étudiant la biologie du virus tuberculeux, nous avons constaté que le Bac. tuberculeux, découvert par ROBERT KOCH, est une forme intermédiaire, c'est-à-dire l'anneau d'une longue chaîne, qui en partant du virus invisible, va jusqu'au virus macroscopique et plus précisément, jusqu'aux différents aspects biologiques en culture que l'on voit à l'oeil nu dans les divers milieux, dans les tissus des animaux réceptifs, et dans les différentes lésions anatomo-pathologiques de tuberculose (la substance caséeuse proprement dicte).

A toutes ses stades de développement, ce virus secrète *in toto* des substances nettement et fortement acides et pousse bien sur des milieux de culture à réaction acide; il vit, même dans toutes ses phases connues, non seulement dans des milieux fortement acides, mais encore dans ceux qui sont fortement alcalins et il garde, dans les premiers aussi bien que dans les derniers, toutes ses caractéristiques et toutes ses propriétés biologiques morphologiques, de coloration et pathogéniques intactes.

La propriété qui permet au virus tuberculeux de pousser vigoureusement soit dans les milieux fortement acides, soit dans les milieux fortement alcalins, est une propriété commune non seulement à l'*Eumices tuberculosis*, mais aussi à tous les autres Eumycètes connus jusqu'à présent. C'est donc un véritable préjugé de quelques auteurs, que d'indiquer pour le virus tuberculeux des limites trop restreintes, pour ce qui concerne les milieux de culture; pour cette raison, on les porte au pH 6,0 à 6,50, tandis, qu'en réalité, pour le virus en question, cette limite peut être très étendue.

Les schyzomycètes ne possèdent pas cette propriété, particulière au virus tuberculeux et aux Eumycètes en général; en effet, les premiers exigent des milieux de culture à pH presque fixe, ou ayant des limites très rapprochées.

* * *

Les premières recherches sur la biologie du virus tuberculeux, qui nous ont amené à en déterminer le polymorphisme, sont dues — sans nulle discussion et sans nul doute — à l'Ecole Anatomo-Pathologique de l'Université Royale de Naples avec PETRONE (1884); ensuite ces recherches atteignirent leur maximum avec M.le Prof. O. SCHRÖN. Les formes que j'ai décrites, étudiées et publiées, sont précisément celles que notre Maître montrait, à l'occasion de ses démonstrations publiques qui eurent lieu à Naples, à Rome et à Palerme; j'ai voulu mettre en évidence ce fait dans chacune de mes publications personnelles. Ensuite, nous avons à

enregistrer les recherches et les affirmations de MIRCOLI e de MUCH concernant la forme granulaire du virus tuberculeux; les études de METCHNIKOFF sur sa forme *Sclerotricea;* celles de plusieurs chercheurs sur la forme *Streptotricea* (*Streptos* = tortueux); d'autres encore sur la forma *Cladotricea* (*Clados* = rameau), de LEHMANN et NEUMANN sur la forme de *Corynébacterium* (*Corine* = massue) et des mêmes auteurs sur le *Mycobacterium* (*Micos* = mucus), car la culture du virus tuberculeux, dans son plein développement eutrophique, acquiert la forme de mucus avec des hyphes aériennes; et enfin les investigations d'autres auteurs (ACHOFF et son Ecole) sur la forme Actinomycotique (*Actis-micos* = rayonné). Mais, toujours à propos du virus tuberculeux, SCHRÖN n'a pas démontré seulement le polymorphisme et la polyvalence de ses toxines en général; il a mis en évidence aussi son polychromisme; tous ces faits ont été confirmés par tous ceux qui ont étudié et qui étudient le virus tuberculeux.

* * *

Tout ce que je viens d'exposer, a été déjà acquis, depuis longtemps, par la science expérimentale; il est pourtant nécessaire de rappeler ici que, par ses recherches diligentes et nombreuses, M.le Prof. SCHRÖN a réparti les formes qu'il avait étudiées, comme il suit: quelques unes ont été attribuées au microbe tuberculeux, et d'autres au microbe que l'auteur a dénommé « phtisiogène ».

En restant presque fidèle à la duplicité clinique et anatomo-pathologique de l'école allemande de cette époque — laquelle faisait une distinction entre la tuberculose et la phtisie — il est demeuré tellement convaincu de la duplicité du microrganisme pathogène qu'il venait d'étudier, que ayant eu recours dans ses expériences à l'un ou à l'autre de ces microbes, et ayant pû observer le mêmes formes, il a affirmé — et il l'a dit publiquement à l'occasion de ses leçons magistrales et de ses conférences — que le microbe tuberculeux est en symbiose obligatoire avec le microbe phtisiogène. Plus tard, le critérium de la symbiose dans la tuberculose a été repris et soutenu par différents chercheurs et par plusieurs cliniques.

* * *

Toutes les expériences que j'ai pratiquées en utilisant différentes souches de virus tuberculeux, et que j'ai poursuivies pendant une longue série d'années, par dévouement envers notre Ecole, m'ont démontré que toutes les formes observées et étudiées appartiennent au même microrganisme tuberculeux et, que précisement pour ces caractères, il ne s'agit donc pas d'un schizomycète, mais d'un Eumycète.

Ces expériences appliquées aux animaux réceptifs et par conséquent à l'homme, m'ont amené à retrouver le véritable vaccin tuberculeux, lequel, en cette qualité, a pu faire ses preuves, à titre préventif et curatif dans toutes les formes cliniques tuberculeuses, lors de son application, soit par la voie parentérale, soit par voie d'application directe.

Université Royale de Naples. Institut de la Clinique chirurgicale.

PREVITERA A. – **La leishmaniose viscérale canine à Catania.**

Introduction. — Après la découverte de la leishmaniose viscérale spontanée du chien et de la réceptivité de cet animal pour le *virus* de la leishmaniose viscérale humaine de la méditerranée, on a fait beaucoup des recherches afin d'établir les rapports entre la forme canine et humaine de la maladie dans le bassin de la Méditerranée.

Ce problème a été étudié à l'aide de recherches expérimentales et statistiques.

L'étude statistique comparant les deux formes a souvent donné des résultats incertains, et parfois même apparemment contradictoires. Les pourcentages de chiens spontanément infestés, d'après ces statistiques oscillent entre des chiffres très bas, qui dans certains régions s'approchent de zéro, et d'autres très élévés: jusqu'à 70%.

L'irrégularité de ces statistiques tient, d'une part aux facteurs relevant des conditions de milieu, à la distribution et à la fréquence des insectes hématophages transmetteurs de la maladie, et d'autre part, en grande partie, aux diverses modalités qui ont réglé l'établissement des statistiques. La saison à laquelle les animaux ont été observés a d'abord une remarquable importance. Ensuite, la manière dont l'examen de l'animal a été pratiqué a une valeur indiscutable: il importe de savoir si l'on a fait la recherche microscopique du protozoaire dans un seul, ou dans plusieurs organes, ou bien si on l'on y a aussi associé la recherche en culture du parasite.

D'après Gabbi, les conditions dans lesquelles on a fait la recherche de la *leishmania* peuvent aussi influencer les résultats, selon que cette recherche a été pratiquée tout de suite après la mort de l'animal, ou quelque temps après, de même que la nature de la mort de l'animal (spontanée, par poison, par asphyxie etc.).

Mais, tout en tenant compte de ces causes d'erreur, les données statistiques ne s'accordent pas toujours, surtout si on compare les statistiques établies dans les mêmes régions, aux mêmes saisons et par les mêmes procédés sur l'homme.

Avant tout, le parallélisme dans les pourcentages des cas des maladie dans les mêmes régions méditerranéennes n'est pas égal. En effet, en ce qui concerne la distribution géographique, les recherches statistiques démontrent qu'en quelques endroits la maladie canine est très répandue, tandis que dans d'autres, on ne trouve presque pas la maladie humaine. Et d'autres fois, la leishmaniose humaine, tout en étant répandue correspond à un pourcentage très bas de chiens infectés.

Les statistiques de Catania démontrent clairement ce fait. Les résultats obtenus dans cette ville étaient cités, pour soutenir leur thèse, par les auteurs qui ne semblaient pas convainçus d'un rapport étiologique et épidémiologique constant entre la leishmaniose canine et cette affection chez l'homme dans la Méditerranée.

Il n'y a pas longtemps, PIANESE s'était ainsi exprimé: « ..... s'il est vrai qu'en certains pays de la Calabre et de la Sicile, où la leishmaniose infantile est endémique la leishmaniose canine est aussi endémique — à BORDONARO, par exemple (Basile) — il est vrai aussi que dans d'autres pays de la Sicile, aux environs de Catania, où la leishmaniose infantile est fréquente, la leishmaniose canine n'existe pas, ou bien elle est très rare ».

RECHERCHES STATISTIQUES PERSONNELLES. — Après les recherches très récentes sur l'épidémiologie de la leishmaniose viscérale de la Méditerranée, et celles anatomiques et expérimentales sur la même maladie chez le chien, qui nous montrent sous un aspect toujours plus séduisant, un rapport étiologique et épidémiologique entre la maladie canine et la naladie humaine, notre attention s'est arrêtée encore plus sur l'absence de parallélisme dans le pourcentage des infestations, humaine et canine à Catania. Pour cette raison, j'ai cru bien, avant tout, de revoir la question de la fréquence de la forme viscérale spontanée du chien dans cette ville. Sur ce même sujet ont écrit avant moi, SANGIORGI, PULVIRENTI et PANTÒ.

Déjà depuis janvier 1911, en examinant des puces (*Pulex serraticeps*) capturées sur des chiens vagabonds de Catania, SANGIORGI trouva des protozoaires binucléés très semblables aux formes flagellées de la *Leishmania*, comme on en observe dans les milieux artificiels de culture. Se basant sur cette donnée, il jugea possible l'existence de la leishamanione viscérale spontanée du chien qui jusqu'alors avait échappé aux investigations locales.

Du mois d'Octobre jusqu'à Décembre, et de Janvier à Avril des annécs 1910-1911, PULVIRENTI examina 275 chiens. Parmi ces chiens 250 avaient été attrapés dans les différents quartier de la ville, vingt dans le quartier du « Rotolo » où existaient plusieurs cas de forme viscérale de l'enfant, cinq avaient été en contact direct avec des enfants malades. De tous ces

chiens, il n'y en avait que trois infectés par la leishmaniose, et tous les trois étaient parmi ceux attrapés des quartiers différents de la ville. Les chiens étaient sacrifiés ou par empoisonnement à la strychnine, ou par strangulation, et dès qu'ils étaient morts on faisait des frottis avec leur pulpe splénique, hépatique et avec leur moelle osseuse (fixation alcool-éther, coloration au Giemsa). Le pourcentage des chiens infestés constaté par PULVIRENTI fut donc de 1,09%.

Peu de temps après l'expérience de PULVIRENTI, PANTÒ, examina 165 chiens à l'abattoir, parmi lesquels il en trouva quatre infectés, c'est-à-dire avec un pourcentage de 2,42%.

Depuis ce temps, aucune recherche ultérieure n'a été faite sur la fréquence de la leishmaniose viscérale canine, à Catania. J'ai examiné 100 chiens tués à l'acide cyanhydrique dans le chenil municipal de cette ville, entre juin et septembre de l'année dernière (1933) et j'en ai trouvé 6 infestés. Je n'ai examiné que des frottis de pulpe splénique prélevée sur l'animal tout de suite après sa mort, et colorés par la méthode de Giemsa après fixation à l'alcool méthylique. Avec mes résultats ainsi obtenus, la statistique des pourcentages des chiens infestés de leishmaniose à Catania, s'est remarquablement accrue, jusqu'à atteindre à peu près la moyenne des autres régions de la méditerranée. Une manque d'équilibre notable subsiste encore cependant entre le pourcentage des cas humains (à peu près 150-200 nouveaux cas chaque année sur une population d'environ 230.000 habitants) qui est en constraste avec celui d'Athènes (Cardamatis) où par exemple, le pourcentage des chiens malades est de 13% environ, tandis que les cas humains évoluent chaque année aux environs de 20, sur un million d'habitants. Mais comme je viens de le dire, et comme je tâcherai de le spécifier plus loin, de telles discordances n'enlèvent aucune valeur à l'hypothèse du rapport épidémiologique entre les deux maladies, canine et humaine; car on peut trouver et justifier les causes de celles-ci par des phénomènes liés à des conditions de milieu, à des phénomènes dûs à la réceptivité des animaux et à des différences de distribution et d'activité des insectes hématophages transmetteurs.

La différence se manifestant entre mon pourcentage et les pourcentages établis par PULVIRENTI et PANTÒ, pourrait s'expliquer par le fait suivant. J'ai pratiqué mes recherches pendant les mois d'été (Juin à Septembre), tandis que les deux autres auteurs ont travaillé pendant les mois d'hiver et de printemps. Etant donné que l'on connaît le caractère saisonnier de l'apparition des nouveaux cas de la maladie (chez l'enfant par exemple), et le phénomène de la guérison spontanéee possible de l'infestation chez le chien avec disparition du parasite, on peut très bien comprendre qu'en pratiquant des recherches à une saison mal appropriée, les résultats ne correspondent pas à la vérité.

Comme je l'ai déjà dit me suis limité uniquenent à la recherche microscopique du protozoaire dans la rate; mais je pense qu'une recherche conduite sur d'autres parenchymes, et complétée par un examen en culture, d'après les techniques modernes, sur l'évolution et sur l'extinction de la forme viscérale canine, aurait pû nous conduire à des résultats plus complets, et à un pourcentage encore plus élevé. Mais je crois que les pourcentages correspondant à la maladie canine peuvent présenter des oscillations annuelles remarquables en rapport avec des facteurs, qu'il est encore difficile de définir pour le moment.

Les recherches que je ferai tous les ans, pendant les mois favorables, pourront éclaircir ce problème.

Considerations sur les rapports entre la maladie canine et humaine dans l'epidemiologie de la leishmaniose viscerale de la Mediterranée. — Bien que des recherches épidémiologiques et anatomo-pathologiques très récentes aient apporté une notable contribution à ce problème d'une grande importance épidémiologique, on ne peut pas encore le considérer comme résolu, puisque nous n'avons pas encore de preuve définitive, c'est à dire la démonstration de l'origine de la maladie infantile par un virus d'origine canine, après passage par un insecte hématophage.

A mon avis, des recherches soigneusement executées permettraient de corriger, ou du moins de préciser, par rapport aux facteurs étiologiques et pathogèniques les légères discordances concernant la distribution géographique entre les deux formes de leishmaniose viscérale humaine et canine, et les différences entre le pourcentage des chiens et des enfants infestés dans la même région. D'ailleurs nous pouvons très bien appuyer ces faits grâce à plusieurs constatations: par exemple, la présence d'une maladie canine dans une région où la forme humaine n'a jamais été rencontrée et inversement, des zônes présentant une leishamniose humaine à index endémique élevé, et seulement de rares cas d'infestation canine ou réciproquement. En tous cas, ces éléments ne suffiraient pas à diminuer de valeur l'hypothèse à laquelle on accorde aujourd'hui le plus de crédit, c'est à dire celle d'un rapport épidémiologique étroit entre la maladie du chien et la maladie infantile avec passage par un insecte hématophage. Cependant les discordances géographiques et les différences de pourcentage que nous avons mentionnées et le défaut d'une preuve définitive pourraient constituer les points de repère, et la base des argumentations qui laisseraient un doute sur le rapport épidémiologique et étiologique entre les deux formes de leishmaniose viscérale canine et humaine de la Méditerrannée. Ce doute subsiste pour celui qui ne veut pas faire un examen soigneux et critique des causes possibles d'erreur, mettre en évidence ces discordances et les justifier. Il faut considérer les

phénomènes liés aux conditions de milieu, parfois très différentes, aux conditions de réceptivité qui selon la race de chiens peut être extrêmement variée, à la répartition, au mode de vie et à l'activité de l'insecte hématophage transmetteur etc.).

Nous avons déjà dit qu'on pourrait redresser les erreurs des statistiques ayant soin de pratiquer les recherches en des saisons determinées, en suivant certaines modalités techniques etc. Enfin je pense que la plu part des discordances sur la distribution régionale et l'intensité de l'infestation entre l'enfant et le chien, doit être attribuée à des facteurs biologiques tels que ceux qui sont liés à la réceptivité des deux groupes d'hôtes (humain et canin) ainsi qu'à des phénomènes dépendants de la répartition et des habitudes régionales des insectes hématophages qu'on croit les véhicules du virus.

Si chez l'enfant nous pouvons considérer la réceptivité pour la leishmaniose comme assez uniforme, nous ne pouvons pas le faire à l'égard du chien, chez lequel la diversité de race, modifiée souvent par des croisements, favorise aussi le changement des conditions de réceptivité. Les modalités anatomo-cliniques de développement de l'infection, et des observations qui témoignent fréquemment de la guérison de la maladie canine, tant spontanée qu'expérimentale, démontrent justement que tous les types de chiens ne ressentent pas également l'infestation, et que celle-ci se développe très différemment chez l'un ou l'autre. Ces considérations basées sur des observations positives nous laissent entrevoir que plusieurs animaux également infestés, par l'insecte hématophage vecteur de la maladie pendant la saison favorable surmontent très rapidement la maladie dans le délai même de la période prodromique avant tout symptôme: tandis que chez d'autres, tout en atteignant sa période symptômatique, la maladie évolue doucement, mais rapidement vers une guérison précoce. Ces animaux tout en étant également infestés peuvent échapper aux investigations statistiques.

Si à ces considérations on en ajoute d'autres qui se rapportent à des épisodes peu connus de la vie et des habitudes des chiens dans chaque région, et à ceux tout à fait inconnus de la vie et des habitudes des insectes hématophages vecteurs, on comprendra comment les statistiques peuvent varier et comment on ne puisse fonder aucun raisonnement, ni pour ni contre les problèmes biologiques, étiologiques et épidémiologiques de la leishmaniose viscérale de la Méditerranée.

D'autres facteurs, au contraire, favorisent cette hypothèse, en rendant très vraisemblables les liens épidémiologiques entre l'infestation du chien et celle de l'enfant.

On observe le caractère saisonnier de la maladie du chien aussi bien que dans la forme infantile: les nouveaux cas annuels apparaissent, aussi-

bien chez l'homme que chez le chien, pendant les mois du printemps et de l'été (de Mai à Septembre).

Mais, même s'il n'y avait pas un rapport précis dans ce sens, on pourrait expliquer ces différences en se basant sur la durée de la période latente, de la période d'incubation ou asymptômatique de l'infestation, puisque le caractère saisonnier est lié à l'apparition printanière des symptômes de la maladie qui avait débuté l'année précedente (pendant les mois de septembre et octobre) lorsque les phlébotomes piquent et infestent l'homme et le chien.

Si comme nous avons déjà dit, la réceptivité de l'enfant vis à vis de la leishmaniose, peut être considérée comme assez fréquente, la même raison est valable pour le chien. Il faut naturellement tenir compte des différentes races de ces animaux, des croisements très fréquents qui en modifient la résistance, en rendant moins réceptives des races qui originairement avaient été plus susceptibles de contracter cette infection. C'est pour cela que, la maladie canine ayant un ensemble anatomo-clinique qui se différencie souvent de celui de l'enfant, et pouvant si facilement se terminer par la guérison, la période d'incubation, ou asymptômatique de la maladie, peut avoir une durée qui par ses variations, permet l'observation d'une correspondance imparfaite du caractère saisonnier des deux formes. Mais si l'observation d'un parallélisme d'ensemble entre les deux formes de leishmaniose viscérale, canine et humaine, n'a pas une grande importance pour la solution du problème que nous sommes en train de traiter, étant donné qu'elle n'apporte pas des éléments tout à fait décisifs ni pour ni contre, il y a d'autres facteurs qui sont, pour nous, d'une grande importance.

L'étude épidémiologique et anatomo-pathologique de la leishmaniose canine démontre que les phlébotomes (*Phlebotomus perniciosus* surtout) peuvent s'infester en piquant les chiens malades. Les observations d'Adler et Theodor sur la constance de l'infestation par leishmaniose, parfois très grave, des téguments des chiens malades nous ont procuré une donnée d'un intérêt remarquable. En effet, ces auteurs ont appelé l'attention sur les téguments du chien infesté comme sur le point le plus important de contamination du parasite, en ce qui concerne les phlébotomes. Tandis qu'au contraire, aucun doute ne pouvait exister à propos des modalités épidémiologiques pour le Kala-azar (leishmaniose viscérale chez l'adulte, aux Indes) où l'homme infesté présente un grand nombre de parasites tant dans la circulation sanguine que dans les téguments (et spécialement pendant certains stades de la maladie). L'absence de localisations cutanées dans la leishmaniose viscérale humaine de la Méditerranée et la rareté relative des parasites dans la circulation, nous poussait à chercher hors de l'organisme de l'enfant malade l'origine des parasites qui se transmet-

taient à d'autres individus. C'est pourquoi, les observations concernant la peau du chien malade, mises en évidence par ADLER et THEODOR, et amplement confirmées ensuite par REDAELLI, constituent un élément très important pour mieux reconnaître chez le chien la source soupçonnée.

D'ailleurs des recherches expérimentales (ADLER et THEODOR) ont démontré qu'en les faisant s'alimenter sur le chien, on peut infester ces insectes (*Phlebotomus perniciosus*) qui, d'après l'étude épidémiologique de la forme viscérale de la Méditerranée semblent être les agents, seuls susceptibles de transmettre la maladie. Si l'on transporte chez des animaux (*Citillus-citillus*) servant pour les expériences, les leishmanioses à l'état de *Leptomas* après l'accomplissement de leur cycle dans le phlébotome, celles-ci peuvent produire une maladie expérimentale qui ne se différencie pas de celle que l'on obtient chez le même animal avec de la pulpe de rate de chien et de la moelle osseuse d'enfants malades.

Comme conclusion, nous n'avons pas encore de preuve définitive, que la source principale de la contagion de la leishmaniose par l'intermédiaire du phlébotome, pour la forme viscérale de la Méditerranée, soit le chien malade. En effet, la transmission du parasite par le phlébotome, du chien à l'enfant, n'a pas été observée: (des difficultés de diverses sortes nous empêchent de répèter expérimentalement cette expérience).

Malgré cela, une série de faits, parmi lesquels la répartition géographique des deux formes, humaine et canine (les différences de cette répartition pourront par la suite être atténuées) le caractère saisonnier de la maladie commune à l'un et à l'autre, les données anatomiques et cliniques de la forme canine par comparaison avec la forme humaine, l'unique hôte intermédiaire qui peut s'infester sur le chien et transmettre le parasite à d'autres animaux, sont des éléments d'une grande importance pour l'affirmation de l'existence de rapports épidémiologiques entre le chien et l'enfant.

Je crois, cependant, qu'il ne faut pas avoir une opinion absolue.

Ainsi, puisqu'il n'est pas complètement improbable qu'en dehors de certaines espèces de phlébotomes (auxquels après les études d'ADLER et THEODOR il faut attribuer un rôle dans la transmission de la maladie comme hôtes intermédiaires) quelques autres insectes hématophages aussi puissent dans des conditions tout à fait particulières servir de véhicule intermédiaire entre les sujets malades et les sujets sains, on peut aussi penser que si le chien doit être considéré comme la source principale de la distribution des parasites, à d'autres chiens ou à l'homme ,on ne peut pas exclure l'hypothèse que dans des cas très particuliers la transmission puisse s'effectuer d'un homme à l'autre (avec les mêmes modalités que pour le Kala-azar), et aussi de l'homme au chien.

RESUME. — L'auteur, dans le but de pouvoir toujours mieux préciser les rapports épidémiologiques entre le chien et l'homme dans la leishmaniose viscérale de la Méditerranée, a revu, les statistiques de la leishmaniose viscérale spontanée du chien, à Catania. Tandis qu'en 1912 les recherches de PANTÒ portaient le pourcentage des chiens infestés à 2,42%, l'enquête pratiquée en 1933 par l'auteur éleva le même pourcentage à 6%. L'auteur développe une argumentation critique sur les rapports de dépendance épidémiologique entre les deux formes de la maladie viscérale, humaine et canine.

Institut d'Anatomie pathologique de l'Université Royale de Catania.

BIBLIOGRAPHIE

Pour la littérature complète sur la leishmaniose canine voir:

REDAELLI P., « Studio anatomo-patologico della leishmaniosi viscerale spontanea del cane », *Boll. Soc. Med. di Catania*, fasc. VI, 1933, V. Muglia edit., Catania, 1933.
PULVIRENTI G., « La leishmaniosi del cane a Catania », *Pathologica*, anno III, n. 60, 1912.
PANTO V., « La leishmaniosi spontanea del cane a Catania », *Gazz. Osp. e Clin.*, 5 marzo 1912.
CARDAMATIS J., « La leishmaniose canine en Grèce », *Bull. de la Soc. de Pathol. Exot.*, t. IV, 1911, 178.
ADLER et THEODOR O., « Investigation on Méditerranean Kala-azar. 1° Introduction and epidemiology », *Prooceding of the Royal Society London*, B., Vol. 108, p. 447, 1931.
— — « Investigation on Mediterranean Kala-azar. 1° Introduction and epidemiology », *Prooceding of the Royal Society London*, B., Vol. 110, pag. 402, 1932.
PIANESE G., « Microfilarie da F. recondita e leishmanie da Herpetomonas ctenocephali in un cane », *Acc. Scien. Med. Chir. Napoli*, 1930.
DONATIEN et LESTOQUARD L., « La leishmaniose viscérale du chien », *Rev. Vet. Jour. Med. Vet.*, marzo 1929.

GIORDANO A. – **Le chat dans la trasmission de la leishmaniose viscérale de la méditérranée.**

Les récentes observations sur la transmission des leishmanioses humaines, tout en ayant éclairé beaucoup des problèmes fondamentaux pour l'étude de cette maladie, ont ouvert un vaste champ de recherches, ainsi que le dit ADLER lui même.

Après avoir admis la grande importance des insectes hématophages et de la leishmaniose canine pour tout ce qui concerne l'interprétation de l'infestation de l'homme par. *L. infantum* dans l'épidémiologie de la forme viscérale méditérranéenne, il fallait cependant établir si d'autres animaux domestiques autres que le chien, pouvaient encore rèprésenter par l'intermédiaire du phlébotome hémotophage, l'origine de l'infestation.

Deux phénomènes nous laissaient penser que divers animaux pouvaient constituer la source d'une telle infestation, et ils attiraient notre attention plus particulièrenent sur le chat domestique:

1) Le fait que dans plusieures zônes de la Méditerranée et surtont à Catania, la diffusion entre la leishmaniosi viscérale canine et la diffusion chez l'homme ne coïncide pas parfaitement. Tandis que dans la ville d'Athènes la forme viscérale canine a été vérifiée dans la proportion de 13,8% pour environ vingt cas humains sur un million d'habitants (CARDAMATIS), à Catania les statistiques de PULVIRENTI et PANTÒ (1911-12) nous donnent respectivement le résultat de 1,09% et de 2,42% d'infestation canine contre 105-200 cas annuels de la forme viscérale humaine. Bienque les statistiques des deux auteurs Catanais aient subi quelques modifications en comparaison de celles, tout à fait récentes de PREVITERA, qui éleva le pourcentage des chiens infestés à 6% (1933), il reste encore évident que le parallélisme entre les deux formes ne coïncide pas parfaitement, alors qu'il devrait se maintenir constant dans toutes les zônes de la méditerranée. (Il est bien probable que des données épidémiologiques encore inconnues pourrons expliquer de telles discordances).

2) Les cas très rares, mais certains, de leishmaniose spontanée du chat qui témoignent d'une imparfaite immunité de cet animal vis-à-vis du protozoaire, bienque les essais d'infestation expérimentale avec diverses souches de protozoaires n'aient donné aucun résultat positif.

J'ai examiné la rate, le foie et la moelle osseuse, tant sur des frottis que sur des coupes provenant de 110 chats adultes et de 10 petits chats.

J'ai toujours eu soin de choisir mes animaux dans les points de la ville où la leishmaniose humaine était la plus fréquente, et j'ai toujours eu soin que chez ces animaux les lésions cutanées, et les conditions de misère physiologique fussent fort évidentes.

Les animaux étaient tués en état de narcose par l'éther, sous une cloche de verre.

J'ai fait mes recherches pendant les mois de mai et de juin, puisque c'est là, l'époque òu l'on rencontre le plus grand nombre de nouveaux cas de leishmaniose, tant chez les enfants que chez les chiens.

Malgré l'examen le plus minutieux j'ai constamment obtenu des résultats négatifs. J'ai essayé de déterminer expérimentalement cette maladie chez les chats en infectant de jeunes animaux, sains et sans rate, avec de la pulpe splénique d'enfants atteints de leishmaniose. Je n'ai obtenu aucun résultat positif.

J'en tire donc la conclusion que la leishmaniose spontanée chez le chat, n'existe pas à Catania, ou bien, si elle existe, elle est tout à fait exceptionnelle et ne peut pas avoir une importance certaine à l'égard de la transmission de cette maladie à l'enfant.

Institut d'anatomie et d'histologie pathologique de l'Université Royale de Catania.

BIBLIOGRAPHIE.

ADLER S. and THEODOR O., « Vectors of Mediterranean kala-azar ». *Nature*, London, 130, 507, 1932.

ADLER S., « Mode de transmission des protozoaires sanguicoles et particulièrement des leishmanioses (rapport introductif) ». *Bull. Soc. Path. exot.*, 26, 224, 9133.

SORGE G., « Le recenti ricerche sulla leishmaniosi cutanea e viscerale ». *Boll. Soc. Med. Chir. di Catania*, 1, 361, 1933.

SERGENT ED. et PARROT L., DONATIEN A. et LESTOQUARD F., « Revue historique du problème de la transmission des Leshmanioses ». *Bull. Soc. Path. exot.*, 26, 224, 1933.

CARDAMATIS J., « La leishmaniose canine en Grèce ». *Bull. Soc. Path. exot.*, 4, 178, 1911.

PULVIRENTI G., « La leishmaniosi del cane a Catania ». *Pathologica*, 3, 60, 1911.

PENTO V., « La leishmaniosi spontanea del cane a Catania ». *Gazz. Osp. e Clin.*, 5 Marzo, 1912.

REDAELLI P., « Studio anatomo-patologico della leishmaniosi viscerale spontanea del cane ». *Boll. Soc. Med. Chir. di Catania*, 1, 225, 1933.

SERGENT ED. et ET. LOMBARD et QUILICHINI, « La leishmaniose à Alger. Infection simultanée d'un enfant, d'un chien et d'un chat dans la même habitation ». *Bull. Soc. Path. exot.*, 5, 93, 1912.

BERGEON, « Un cas de leishmaniose chez le chat ». *Bull. Soc. Sciences vétér de Lyon*, 30, 92, 1927.

NACKIE F. PERCIVAL, « The experimentale transmission of indian kala-azar to animals ». *Indian, Journ. of Med. Res.*, 2, 934, 1915.

LAVERAN A., « Infections du cobaye, du lapin, du chat par la *leishmania infantum* ». *Bull. Soc. Path. exot.*, 6, 110, 1912.

PONZI E. – **La fixation du complément pour le diagnostic des affections gonococciques.**

En quelques mots on peut démontrer toute l'importance de l'épreuve de la fixation du complément dans l'étude du diagnostic de la blennorragie: il suffit de penser au nombre très important de recherches qui ont été effectuées depuis que les premières applications de la méthode de BORDET-GENGOU, tentées par MÜLLER et OPPENHEIM en 1906, ont prouvé que le diagnostic sérologique de l'affection était possible.

Pour nous en tenir à la pratique gynécologique, la gonoréaction (c'est-à-dire la méthode de fixation du complément dans la blennorragie) peut acquérir une valeur décisive dans le diagnostic différentiel des formes annexielles et pelviennes, dans lesquelles, presque toujours, les autres recherches cliniques sont négatives, si bien que le diagnostic étiologique est souvent basé sur des données de probabilité.

Depuis plusieurs années déjà à la Clinique de Gynécologie et d'Obstétrique de Parme, on poursuivait le but d'arriver à une technique qui, outre son intérêt de fournir des renseignements probants, pouvait aussi être applicable dans la pratique quotidienne comme c'est le cas pour le diagnostic sérologique de la syphilis.

En suivant les indications des différents auteurs, on avait fait plusieurs tentatives pour trouver un antigène qui, spécifique et sensible, fût dépourvu, en outre, d'action anti-complémentaire. Dans cet ordre d'idées on avait essayé plusieurs vaccins mis en vente par des Instituts Sérologiques et on avait essayé aussi de préparer directement un antigène, soit en partant de cultures, soit en utilisant directement le pus provenant d'individus atteints d'urètrite aigüe.

Les résultats obtenus dans ces différentes tentatives ont été, cependant, très incertains quand on a essayé de se servir des vaccins mis en vente dans le commerce, et quelquefois même ces résultats ont été discordants, probablement à cause de l'inconstance du pouvoir de fixation de ces antigènes. Les résultats ont été meilleurs lorsque, pour faire des essais, on a eu recours au pus blennorragique, suivant les indications de FREI (1) qui a repris une vieille technique de ALTMANN (2) pour le diagnostic des affections typhiques au moyen de la fixation du complément.

Nos efforts étaient, justement, orientés dans ce sens quand nous avons connu les brillants résultats que EDITH RETZLAFF (3) avait obtenus dans un nombre considérable d'essais sur 800 malades environ, en se servant, comme antigène, d'une solution de toxine gonococcique, préparée par la Schering-Kahlbaum, sous le nom de « Compligon ».

Nous avons pu expérimenter ce produit, préparé sous le contrôle de PIEPER et de RUDOLF MÜLLER, et nous avons fait une série d'épreuves, en suivant la même technique que celle utilisée pour la réaction de Wassermann; l'antigène a été employé à trois dilutions différentes, en variant en plus et en moins celle qui était indiquée sur chaque flacon.

Les résultats que nous avons obtenus dans une centaine d'épreuves et même davantage, ont été très favorables à ce nouvel antigène.

L'épreuve a été positive, aussi bien dans une série d'annexites et de pelvipéritonites, dans lesquelles (étant donné les considérations cliniques et les commémoratifs), on supçonnait l'infection gonococcique d'être le facteur étiologique le plus probable, que dans tous les cas de contrôle où la présence du germe s'était affirmée à l'examen bactérioscopique et en cultures. On a eu des résultats positifs aussi chez quelques individus qui souffraient d'affections blennorragiques articulaires, et qui avaient été reçus dans un autre service de l'hôpital. L'épreuve a été au contraire constamment négative chez les individus sains, y compris quelques femmes enceintes.

Nous poursuivons toujours nos recherches et nous nous réservons

(1) FREI, *Deutsche Med. Wochensch.*, 55, 49, 2055, 1929.
(2) ALTMANN, *Centralbl. f. Bakt.* (Originale), 54, 2, 174, 1910.
(3) RETZLAFF, *Klin. Wochensch.*, 11, 50, 2078, 1932.

de développer davantage ce sujet lorsque notre expérience sera plus grande, surtout en ce qui concerne la spécificité de l'épreuve (PIEPER et MÜLLER expriment des réserves au sujet de la syphilis et des états fiévreux).

Pour l'instant, il nous suffit d'avoir fait part des bons résultats obtenus, afin que d'autres aussi puissent s'intéresser à la valeur du nouvel antigène qui semble avoir les qualités nécessaires pour permettre au procédé de la fixation du complément de s'affirmer définitivement dans le champ pratique.

Institut de clinique obstétricale et gynécologique de l'Université Royale de Parme.

GRONCHI V. – **Incitants dissociatifs et propriétés biochimiques du B. Coli.**

On sait que le *B. Coli* est considéré comme une espèce bactérienne, dont les caractères ne sont pas unitaires. Et l'on sait de même qu'elle a tendance à produire des phénomènes dissociatifs. Cette notion est justifiée, d'une part, par l'existence dans la nature d'un nombre remarquable de variétés du germe, et d'autre part par les résultats obtenus au cours des recherches sur la dissociation bactérienne.

D'après la théorie de la dissociation, par suite de manipulations sélectives tant naturelles qu'expérimentales, toutes les bactéries auraient tendance à donner origine à deux phases extrêmes: les deux phases « S » et « R » d'Arkwright, qui se différencient entr'elles non seulement par le caractère respectivement lisse ou rugueux de leurs colonies, mais aussi par la diversité de leurs réactions biologiques (action pathogène, activités biochimiques et antigéniques, etc.). Ces réactions se manifestent à un degré plus élevé dans la phase « S » considérée comme normale et propre aux bactéries, pendant leur vie parasitaire, et au contraire à un degré moindre et à manifestation plus tardive dans la phase « R » considérée comme propre aux bactéries adaptées à la vie saprophytique.

Mais, en ce qui concerne les propriétés biochimiques du *B. Coli*, des recherches tout à fait récentes sur la dissociation de ce germe nous ont donné des résultats divergents.

Ainsi, par exemple, on a observé qu'un séjour, même bref, dans l'eau détermine un état de rugosité dans l'apparence des colonies, et, en même temps, l'atténuation et la disparition de quelques propriétés biochimiques constituant des caractéristiques propres de cette espèce, telles que le pouvoir indoligène, et l'aptitude à produire la fermentation

du lactose, la production de gaz, et la réduction du rouge neutre (Sachse (1), Pierguidi (2), Seppilli et Denes (3)).

Au contraire, on a observé que le passage répété en bouillon, et le vieillissement en bouillon, qui provoquent également, une dissociation du germe vers la phase « R » surtout si l'on ajoute au bouillon de l'immunsérum, ne modifient absolument pas les propriétés biochimiques; les variantes « R » obtenues par ces procédés, ne montrent pas de différences remarquables, par rapport aux mêmes souches pendant la phase « S » (Vanni (4), Pugnani (5)).

Etant donné que l'on croit que la dissociation peut paraître chez une même espèce bactérienne avec un dégré et avec une extension différents selon le type, le pouvoir, la durée de l'agent incitant, ou encore, qu'un même stimulus agissant sur des souche différentes, d'une même espèce ne produit pas les mêmes effets sur toutes ces souches, on pourrait rechercher la raison de ces résultats opposés sur la dissociation du *B. Coli*, suivant les différents types de l'agent incitant.

Ces faits seraient confirmés par des observations identiques sur les souches du groupe typho-paratyphique: après le passage répété en bouillon, et le vicillissenent en bouillon, on n'a pas remarqué de différences dans les caractères biochimiques entre les formes « S » et les formes « R » de souches du B. typhique, même lorsque quelques unes de celles-ci possédaient des activités fermentatives anormales, puisque on a trouvé ces activités anormales soit dans la phase « S » soit dans la phase « R » (Buonomini) (6). Par un séjour dans l'eau, on a obtenu, par contre, la dissociation en « R » de souches de B. paratyphique, avec disparition des activités biochimiques, qui constituent les caractéristiques de cette espèce (Maschio) (7).

Au cours de quelques recherches sur la tendance du *B. Coli* à libérer de l'H^2S des milieux de culture contenant des composés soufrés, en rapport avec l'état de dissociation, j'ai soumis 10 souches de *B. Coli* d'origine fécale, parmi lesquelles deux anindoligènes, soit au passage répété en bouillon (20 repiquages exécutés toutes les 48 heures, en ensemençant à l'aide d'une pipette les germes spontanément sédimentés), soit à un séjour prolongé (jusqu'à 60 jours) dans de l'eau distillée et stérilisée.

J'ai pratiqué l'« analyse » de l'état de dissociation, après 11 et 20 passages en bouillon, et après 4, 10, 40, 60 jours de séjour dans l'eau,

---

(1) Sachse, *Ztzchr. f. Hyg.*, LXXXI 15 1916.
(2) Pierguidi *Ig. mod.*, XXIII, 329, 1930.
(3) Seppilli e Denes, *Ann. Ig.*, XLIII, 1933.
(4) Vanni, *Atti Congres. Naz. Microbiol.*, Milano, 1932.
(5) Pugnani, *Idem.*
(6) Buonomini, *Studi Fac. Med. Senese*, 1, 3, 1933.
(7) Maschio, *Boll. I. S. M.*, XII, 752, 1933.

aussi bien sur les souches originaires que sur celles soumises à l'action des agents incitants. Et pour juger si la dissociation avait eu lieu, je me suis basé sur:

a) l'aspect morphologique des colonies;
b) leur mode de développement en bouillon;
c) la faculté d'agglutination à la trypaflavine (0,1%).

En même, temps, j'ai examiné les réactions biochimiques des souches originaires et de celles soumises à des actions dissociantes. En particulier, j'ai examiné les propriétés biochimiques qui sont la caractéristique du *B. Coli* d'origine fécale: *a*) pouvoir indoligène; *b*) pouvoir de fermentation sur le lactose, avec production d'acide et de gaz, *c*) réduction du rouge neutre.

Le résultat de ces recherches a été le suivant:

1) état de rugosité progressive des souches, soumises au passages répétés en bouillon, et au séjour dans de l'eau distillée. Parmi ces souches, même celles qui ne l'étaient pas auparavant, devinrent susceptibles d'agglutination en bouillon et sensibles à l'action de la trypaflavine;

2) aucune modification remarquable de l'activité biochimique dans les souches soumises aux actions dissociantes: *chaque souche a conservé intactes ses caractéristiques biochimiques respectives, tant après les passages répétés en bouillon, qu'après le séjour dans l'eau distillée.*

Institut de Pathologie générale et de Bactériologie de l'Université Royale de Padoue.

CANTANI F. et PROCACCINI L. – **Nouveaux milieux de culture se rapportant spécialement au bacille de Koch.**

Nos expériences à propos de la création possible d'un nouveau milieux de culture (doué d'une aptitude spéciale à la culture du bacille de la tuberculose) sont encore bien loin de leur conclusion. Cependant, dès à présent, nous nous sentons autorisés à mettre en relief l'importance spéciale que possèdent les substances complexes contenues dans différentes espèces de champignons (aussi bien frais que desséchés)pour la préparation de milieux de culture artificiels, surtout en ce qui concerne les espèces bactériennes à développement lent et difficile. La substitution du bouillon de champignons au bouillon de viande de boeuf représente une amélioration remarquable des milieux de culture ordinaires, tout en étant de préparation facile et rapide. Quant au développement du bacille de la tuberculose, les bouillons de champignons même sans y ajouter

d'autres substances nutritives, présentent des qualités nutritives très remarquables, pour lesquelles ils méritent d'être pris en grande considération. Bien que nos recherches et spécialement celles qui se rapportent à la constitution des milieux d'isolement, ne soient pas encore achevées, les résultats de la première série d'essais nous autorisent cependant à exposer les conclusions suivantes:

1) aux substances nutritives étudiées pour faciliter la culture du bacille de Koch, il faut aussi ajouter les bouillons de champignons, car ces nouveaux milieux nutritifs n'ont pas déçu l'espoir que nous avions dans nos études, même par conparaison avec les milieux les mieux contrôlés jusqu'ici (pomme de terre, glycérine, oeufs);

2) les bouillons de champignons, substitués aux bouillons de viande de boeuf, se sont montrés nettement supérieurs à ces derniers en ce qu'ils facilitent le développement des souches microbiennes en général, et qu'ils permettent la préparation de milieux de culture presque universels et spécialement utiles pour les espèces à développement lent et difficile.

* * *

Nous ne pouvons pas encore décrire en détail les modalités techniques de nos milieux (fondés, essentiellement sur l'emploi des bouillons de champignons): nous nous réservons de le faire dès qu'il nous aura été possible d'accomplir avec toutes sortes de contrôles la première série de nos recherches. Pour le moment, nous nous limitons à appeler l'attention des chercheurs sur la possibilité et sur les avantages liés à l'emploi des substances nutritives contenues dans différentes espèces de champignons pour la préparation des milieux de culture bactériologiques en général, et particulièrement pour l'isolement et la culture du bacille de la tuberculose.

Section de Bactériologie de l'Institut Luciano Armanni.

GUARDABASSI M. – **Sur la filtrabilité du parasite du paludisme.**

J'ai essayé plusieurs fois, en 1928, de filtrer le parasite du paludisme, en soumettant à la filtration le sang humain prélevé à différentes périodes pendant des phases différentes de développement du parasite, au cours de formes infectieuses variées, et en le traitant ensuite par divers procédés. Les résultats obtenus ayant été négatifs, je renonçai à rapporter ces tentatives mêmes. Mais comme actuellement on connait quelques résultats positifs obtenus par Ascione et Mariotti, je vais exposer ici mes essais antérieurs et ceux que j'ai faits dernièrement.

Au cours de mes premières expériences, qui ont été toutes pratiquées chez des sujets infectés de paludisme dans un but thérapeutique, j'ai utilisé du sang de paludéen (tierce bénigne) prélevé pendant l'accès fièvreux et pendant la journée s'écoulant entre un accès et l'autre. J'ai défibriné ce sang, ou je l'ai mélangé à une solution de citrate de soude, ou bien je l'ai hémolysé par adjonction d'eau distillée stérile; naturellement, j'ai toujours observé une asepsie rigoureuse. Après avoir filtré le matériel sur bougie Berkefeld W, V, N, je l'inoculais rapidement par la voie intraveineuse et sous-cutanée, à la dose de 2-4 cmc. Lorsque j'ai examiné les six malades traités de la sorte, j'ai pu constater à des intervalles différents, pendant trois mois, qu'aucun d'entre-eux ne montrait de signes d'infection paludéenne, leur sang qui a été examiné plusieurs fois, s'est toujours montré dépourvu d'hématozoaires.

Dans le but de voir si pendant son bref séjour chez un animal réfractaire, le parasite du paludisme, tout en gardant sa vitalité, acquiert des caractères de filtrabilité, j'ai inoculé un lapin avec 2 cmc. de sang malarique per voie intraveineuse et, au bout d'une heure, j'ai pratiqué la filtration du sang du même lapin, défibriné ou hémolysé. Or, l'inoculation de ce matériel a donné — elle aussi — un résultat toujours négatif.

Plus récemment (13, 14, 27 décembre 1933), j'ai répété les expériences ci-dessus, à l'exception de celles faites par passage à un animal réfractaire. J'ai modifié le pH du sang dilué *in toto* ou défibriné, en le portant de 5 à 7,2 et en employant des bougies Berkefeld V et N et Chamberland L2. Le sang appartenait à des malades atteints de fiévre estivo-automnale, provenants tous de l'Agro Romano. On a pu observer, dans les frottis préparés avec le sang d'un de ces sujet immédiatement avant le prélèvement pour la filtration, la présence de demi-lunes très nombreuses. Aucun des trois malades inoculés n'a manifesté, jusqu'à présent, des symptômes du paludisme.

Après avoir exposé ces résultats négatifs, je crois de devoir affirmer qu'il ne me semble pas possible d'éliminer l'hypothèse que le parasite du paludisme puisse présenter une phase filtrable, soit pendant quelque période du cycle intra-humain (que je n'ai jamais pû saisir au cours de mes expériences), soit pendant le cycle intra-anophélien.

Par défaut de matériel expérimental, je n'ai pu pratiquer, jusqu'à présent, aucune expérience dans ces dernières conditions.

Clinique Médicale de l'Université Royale de Pérouse.

CARBONE D. – **L'influence du fer sur la coloration des fibres dans le rouissage par le " Bacillus felsineus "** (Troisième Note).

En poursuivant les expériences que j'avais entreprises pour la recherche d'un matériel approprié à la construction des serpentins de chauffage pour les bassins à rouissage (V. ce *Bulletin*, Octobre 1933), j'ai expérimenté: l'aluminium, quelques types d'acier inoxydable (dont deux étaient appropriés à la fabrication de tubes soudés), et un vernis nouveau qui doit servir pour le revêtement du fer, mais qui peut être appliqué aussi sur le bois et sur le ciment.

Même dans ces expériences, j'ai utilisé des récipients cylindriques, soit pour le fer verni, soit pour les aciers; seulement pour un type de ces derniers, j'ai eu recours à une lame, qui a été introduite *more solito* dans un récipient de verre. Afin de me rapprocher le plus possible des conditions pratiques du travail des serpentins, j'ai suivi une technique différente de celle que j'ai indiquée dans mon travail précédent.

On introduisait dans les pots (aluminium, aciers *First Staybrite F. S. T.* et *Krupp V.* 4 *A extra*, fer verni à l'intérieur par deux couches de vernis *Duphrenol H C.* 2916), de l'eau froide; puis on chauffait à feu nu, en tenant le récipient découvert, jusqu'à ce que la température de l'eau atteigne 38 à 45 degrés C. Ensuite, on y introduisait la préculture et la matière textile; on chargeait cette dernière avec un poids en verre ou en porcelain, afin de la maintenir immergée; on recouvrait l'ouverture du pot avec du papier parcheminé, ou un couvercle en verre et l'on mettait le tout à rouir dans l'étuve à 37°, pendant 3 à 5 jours. Le rapport en poids entre la préculture, la matière textile et l'eau correspondait à 1 : 10 : 200.

La lame (acier *Firth-Staybrite F. D. P.* ayant une surface totale de 72 cm. carrés) fut placée dans une capsule avec 80 cmc. d'eau de source; on fit bouillir pendant 4 minutes et on laissa refroidir; après avoir rapporté le tout au volume, on porta l'eau et la lame dans un petit bassin en verre, avec 4 gr. de lin et 0, cmc. 4 de préculture; puis on procéda comme ci-dessus (la surface de l'acier était ainsi de 900.000 cm. carrés pour chaque m. c. d'eau, ce qui corresponde à une surface presqu'égale à celle « maxima » qui fut utilisée pendant les expériences précédentes).

On a institué pour chaque expérience un rouissage de contrôle identique, dans un pot en verre, sans métal. L'aluminium et les aciers *Firth-Staybrite F. S. T.* et *Krupp V.* 4 *A extra* on été essayés sur le lin aussi bien que sur le chanvre; tandis que les autres matériaux l'ont été seulement sur le lin, qui est pourtant la matière ressentant le plus l'influence nuisible du fer.

J'ai recherché ensuite le fer sur la matière textile rouie et encore

humide, après l'avoir préalablement rincée (aciers *F. S. T.* et *F. D. P.*) ou même sans procéder au rincement, et dans l'eau où avait eu lieu le rouissage. Cette recherche a été pratiquée non seulement à l'acide chlorhydrique concentré et au ferrocyanure de potassium, mais aussi à l'acide chlorhydrique dilué et au sulfocyanure de potassium.

Resultats. — Dans l'*aluminium* le rouissage du lin a donné un résultat un peu moins satisfaisant que dans le verre; celui du chanvre n'a montré aucune différence avec le témoin.

Les deux matières textiles ont donné pour *tous les aciers inoxydables* des réactions ferriques totalement négatives, autant sur la filasse que sur la tige. Après séchage, la couleur de la filasse est apparue légèrement plus claire et le rouissage a mieux réussi dans le contrôle pour le lin roui avec les aciers *F. S. T.* et *Krupp;* tandis que pour le lin *F. D. P.* et pour tous les chanvres, le rouissage et la coloration ont été un peu plus satisfaisants dans l'acier que dans le pot en verre du contrôle; mais il ne s'agit que de différences très légères, aussi bien dans un cas que dans l'autre. L'eau de rouissage était, elle-même, totalement dépourvue de fer, sauf celle de l'acier *F. S. T.*, où la réaction — avec le ferrocyanure — fut tout d'abord négative, mais où l'on put observer au bout de 4 heures, des petites particules de couleur bleu-vif, sédimentées au fond du tube.

Dans le *fer verni*, à l'aide du vernis indiqué ci-dessus, le rouissage du lin n'a montré aucune différence vis-à-vis du contrôle; mais après séchage la couleur était plus terne et plus verdâtre que celle du contrôle. De plus, en faisant l'expérience avec le ferrocyanure sur le lin encore humide et non rincé, on obtint la formation de quelques petites taches, assez rares, de couleur bleu-vif, parsemées çà et là sur l'écorce, tandis qu'elles étaient tout à fait absentes pour le témoin. Le sulfocyanure, par contre, ne décela rien et les réactions dans l'eau de rouissage furent, toutes les deux, complètement négatives.

Conclusion. — Aussi bien les aciers inoxydables, que le fer revêtu du verni expérimenté, qu'enfin l'aluminium, peuvent servir pratiquement au rouissage du lin sans aucun inconvénient sensible pour la coloration de celui-ci, et du chanvre, du moins pour les expériences que j'ai faites avec ce dernier. Le rouissage de ces plantes textiles n'en est pas sensiblement gèné; il en serait plutôt favorisé. Cependant, pour ce qui concerne la convenance d'adopter, pour les serpentins des bassins, l'un ou l'autre de ces matériaux (ou bien le fer émaillé, soit étamé, soit zingué dont il est question dans ma Note précédente), c'est aux techniciens de s'en occuper. Ils devront se prononcer après avoir fait des essais opportuns, sur une échelle plus ample et dans des conditions se rapprochant mieux (même dans les détails) de celles de l'industrie. Ces essais dépasse-

raient mes possibilités, tandis qu'elles sont du ressort, d'une part des producteurs des matériaux mentionnés ci dessus, et d'autre part de ceux qui s'occupent de l'industrie du rouissage, ou (dans les pays où il y a des laboratoires expérimentaux spécialisés pour l'étude des plantes textiles et de leur rouissage) de ces laboratoires mêmes.

Quant à moi — ainsi que je l'avais déjà annoncé — je continue à étudier le problème du point de vue strictement chimique, en employant les cultures pures de différentes espèces de microbes.

Institut Sérothérapique de Milan.

CURZI M. – **La maladie de l'encre sur le noyer** (Juglans regia).

La *Phytophthora* (*Blepharospora*) *cambivora* découverte par PETRI (10) en Italie en 1917, et rencontrée ensuite en France par DUFRENOY (6) et récemment décrite en Angleterre par DAY (5) et aux Etats-Unis d'Amérique par MILBURN et GRAVATT (9), toujours comme agent de la maladie de l'encre du châtaigner, n'a jamais été observée sur le noyer, bien que dès les premières apparitions signalées de la maladie de l'encre du châtaigner en Europe (1872), on eût trouvé une infection semblable sur cette juglandacée (13).

Le mois d'août dernier, dans une pépinière de la milice forestière, aux environs de Rome, j'ai observé une infection très répandue dans une noiseraie, avec un pourcentage de 70% environ de plantes atteintes. Dans un autre endroit de la pépinière cultivée en châtaigners, j'ai trouvé la même infection, qui présentait toutes les manifestations de la maladie de l'encre.

Ayant ainsi rencontré dans la même pépinière, des plantes de châtaigners et de noyers infectées, et présentant les mêmes symtômes pathologiques, j'ai tout de suite pensé à une seule source commune d'infection.

L'examen microscopique des organes infectés des deux espèces de plantes, me fit remarquer, surtout au niveau du cambium et du parenchyme cortical, un mycélium phycomycétoïde à allure parasitaire, dont le développement était étroitement lié à l'altération des tissus. J'ai isolé en culture ce mycélium, en prélevant aseptiquement de petits morceaux de tissus dans les zônes limitées par les taches, entre la partie saine et la partie malade; je les ai répartis dans différents tubes de culture. L'isolement, pratiqué séparément aboutit toujours au développement dans les tubes de culture, du même champignon, analogue par ses caractères morphologiques et culturaux et correspondant à la *Phytophthora cambivora*. Je n'ai pas obtenu, pourtant, le développement de ce parasite dans

toutes les cultures par isolement. Dans la plupart des cas aucun développement ne s'est produit et la gélose est restée stérile avec le petit morceau de tissu que j'y avais introduit. Les essais d'isolement du châtaigner ont donné le développement du champignon sur plus de 30% des tubes, tandis que pour le noyer le pourcentage arrivait à peine à 10%. On ne peut pas expliquer cette différence sans admettre une certaine toxicité à l'égard du mycélium du parasite du liquide noîratre qui pénètre les tissus et qui, dans le noyer, transsude souvent à l'extérieur des zones d'infection. Il faut donc chercher dans ce fait la raison pour laquelle l'isolement de la *Phytophthora cambivora* du noyer n'a pas été obtenu par d'autres auteurs qui avaient essayé la même chose.

J'ai isolé aussi la même péronosporinée de jeunes plantes de châtaigner provenant de Tempio Pausania en Sardaigne.

J'ai comparé entre elles sur différents milieux les cultures de ce parasite, obtenues du noyer et celles isolées de jeunes plants de châtaigner de Rome et de la Sardaigne. J'ai ensuite comparé ces cultures avec une culture du champignon isolé du châtaigner par le Prof. PETRI, et avec deux autres du Prof. DUFRENOY également isolées de châtaigners en France. Toutes ces cultures se correspondent dans les différentes conditions de milieu, et ne présentent même pas de différences permettant de distinguer diverses souches de la même espèce.

Ces deux cultures de *Phytohpthora cambivora* que j'avais isolées du noyer et du châtaigner à Rome, je les ai comparées aussi au cours d'une première expérience d'inoculation sur deux jeunes plants de noyer et de châtaigner du champ expérimental de cette Station Royale ayant le tronc d'un diamètre de 6 cm. environ. J'ai inoculé séparément, aussi bien sur une plante que sur l'autre, le mycélium des deux cultures à travers une petite lésion pratiquée dans l'écorce, en deux points différents, quelques mètres au dessus du niveaux du terrain. Ensuite, j'ai pansé les blessures avec de l'ouate et je les ai protégées avec du papier transparent.

Je pratiquai cette inoculation à la fin du mois d'août. Après trois mois les troncs montraient des raies d'infection longitudinales, qui sur le châtaigner présentaient la largeur de 1,5-3 cm. et la longueur de 20-30 cm., tandis que sur le noyer elles mesuraient 3-4 cm. de largeur par 10-14 cm. de longueur.

Je n'ai pas eu l'intention, par ces essais, de reproduire cette maladie; j'espère pouvoir le faire ensuite par inoculation au collet et aux racines. J'ai voulu essayer comment se comportent les deux cultures du parasite chez les deux hôtes. Mais n'importe comment ce premier essai nous démontre que le même champignon peut atteindre les deux plantes, tout en ayant une virulence plus ou moins forte pour l'une ou l'autre de ces espèces, et présenter des souches de spécialisation parasitaire. Par conséquence,

le noyer peut donc être atteint par la *Phytophthora cambivora*, et le pourriture du collet des noyers signalée plusieurs fois en Italie sous le nom de *nerume*, *mal nero* ou *gommosi* (1) et la maladie de l'encre sont la même chose.

COMES (3) et SAVASTANO (12) en Italie, attribuèrent d'abord cette maladie à de sensibles changements de température.

SAVASTANO (12) ensuite incrimina des bactéries, tandis qu'en 1921 TROTTER (16) rapportait que la maladie était due à un mycélium indéterminé, qui envahissait les grosses racines, le collet et la partie inférieure du tronc.

En France, on a décrit plusieurs fois une maladie semblable, qu'en 1898 PRILLIEUX et DELACROIX (11) ont attribué à l'*Armillaria mellea* WAHL. Après la guerre GUINIER (8), CAPUS et FEYTAND (2). GARD (7) et d'autres auteurs ont toujours considéré cette maladie comme due à une pourriture des racines produit par cet hyménomycète, bien que la description des symptômes de beaucoup de ceux- ci correspondit à ceux du *nerume* décrit en Italie par SAVASTANO depuis 1884 (12).

Je ne possède pas de données pour nier le parasitisme de l'*Armillaria mellea* sur le noyer, quoique aucun des auteurs mentionnés n'ai démontré incontestablement le parasitisme de l'agaric sur cette plante, par des inoculations artificielles de cultures pures de ce champignon.

Ce basidiomycète est un parasite des racines de beaucoup d'arbres fruitiers, et il pourrait atteindre aussi le noyer. On ne peut pas encore cependant lui attribuer la disparition des noiseraies dans quelques régions de la France, seulement par le fait qu'au pied des plantes malades se développent souvent ses carpophores. Je pense que, non pas la totalité, du moins beaucoup de cas de maladie du noyer attribués à l'*Armillaria*, sont certainement dûs à la maladie de l'encre, dont l'agent a été signalé sur le châtaigner en plusieurs régions de la France (6).

Mais en dehors de la France, je me doute que la *Phytophthora cambivora* du noyer, pousse aussi dans d'autres pays. Ainsi très probablement, elle doit être la cause d'une pourriture indéterminée du noyer signalée dans les pépinières de la Tchécoslovaquie par BAUDYS (1), ainsi que du dépérissement et de la disparition des noiseraies dans quelques autres pays, puisque d'après de récentes recherches, ce parasite paraît avoir une diffusion mondiale et une action parasitaire qui n'est pas limitée.

J'ai été le premier à déterminer la *Phytophthora cambivora* sur le noyer, mais probablement je n'ai pas été le premier à la découvrir sur cette plante. Aux Etats-Unis d'Amérique, en effet, (14) (15) et en Aus-

---

(1) Sous ce nom et sous celui de « mal nero » ou de « gommosi » SAVASTANO (12) ne comprenait pas seulement la pourriture du collet, mais aussi l'infection bactérienne, par *Bactérium Juglandis* (Pierce) E. F. Sm., la pourriture des racines et la carie par *Polyporus*, que PETRI (10) avait déjà fait observer.

tralie (4) on a isolé de la *Juglans regia*, *J. Hindsii*, et *J. Californica* des souches de *Phytophthora*, dont la détermination de quelques unes mérite encore d'être précisée. Parmi celles-ci se trouve probablement aussi la *Phytophthora cambivora*.

Station Royale de Pathologie Végétale de Rome.

BIBLIOGRAPHIE.

(1) BAUDYS E., *Fytopathologické poznamky V. Ochrana Rostlin*, IX, pp. 118-128, 10 fig., 1929.
(2) CAPUS J. et FEYTAUD J., « Note sur une maladie du noyer », *Bull. Soc. Pat. Vég. Franc.*, IV, pp. 61-63, 1918.
(3) COMES O., « Il mal nero e la gommosi nella vite e in qualsiasi pianta legnosa e gli eccessivi sbalzi di temperatura ». *Atti R. Ist. d'Inc. Sc.*, 18 pp., 1887; — « La profilassi nella Patologia vegetale ». *R. Ist. d'Incor. Napoli*, pag. 43, 1916.
(4) COOKSON J. C., « An account of a crown rot of English Walnut trees in Victoria », *Proc. Roy. Soc. Victoria*, N. S. XLII, 1, pp. 5-25, 1 pl., 26 fig., 1929.
(5) DAY O. R., « The ink disease in England » .*Forestry*, VI, 2, pag. 182, 1932.
(6) DUFRENOY J., « Dépérissement des arbres dans le massif central ». *Bull. Off. Agr. Reg. du Massif. Centr.*, VIII, pp. 101-119, 11 fig., 1927.
(7) GARD M., « Sur le dépérissement des Noyers dans quelques régions de la France ». *Bull. Soc. Path. Vég. Franc.*, VIII, pp. 41-44, 1921; — « L'armillaria (Armillariella Karst) mellea Vahl, et la pourriture du Noyer». *Rev. Path. Vég. et Ent. Agric.*, X, pp. 55-62, 3 pl., 1923; — « A propos des *Mourios* de l'Aveyron ». *Rev. Path. Vég. et Ent. Agric.*, XIV, pp. 24-26, 1927.
(8) GUINIER P., « Sur une maladie du Noyer due à l'Armillaria Mellea ». *Bull. Soc. Path. Vég. Franc.*, IV, pp. 27-29, 1917.
(9) MILBURN M. and GRAVATT G. F., *Preliminary Note on a Phytophtho root disease of Chestnut. Phytopathology*, XXII, pag. 977, 1932.
(10) PETRI L., « Studi sulla malattia del castagno detta dell'inchiostro ». *Annali R. Ist. Sup. Forest. Naz. Firenze*, II, 181 pp., 41 fig., tav. II-V, 1917; — « Ricerche sulla, morfologia e biologia della Blepharospora cambivora parassita del castagno ». *Rend. R. Acc. Naz. Lincei*, Cl. Sc. Fis. Mat. Nat., XXVI, ser. 5, sem. 2º, 1917; — « Studi sulla malattia del castagno detta dell'inchiostro. Morfologia e biologia del micelio parassita ». *Annali R. Ist. Sup. Forest. Naz. Firenze*, III, 34 pp., 8 fig., tav. IV, 1918.
(11) PRILLIEUX M. E. et DELACROIX M. G., « Les maladies des noyers en France ». *Bull. Minist. Agr.*, 14 pp., Paris, 1898.
(12) SAVASTANO L., « Gommose caulinaire et radicale dans les Aurantiacées, Amydalées. Le figuier, l'Olivier et noircissement du noyer ». *Compt. R. Ac. Sc. Paris*, 4 décembre 1884; — « I fatti traumatici nelle gommosi degli agrumi ed Amigdalee e nel nerume del noce », *Annuario R. Soc. Sup. Agr. Portici*, IV, 24 pp., 1885. — *Patologia arborea applicata*. R. Istituto Tip. Giannini, Napoli, 1910; pag. 123 e pag. 166-172); — « Delle epidemie italiane del mal secco negli agrumeti albicoccheti, ficheti, noceti e gelseti ». *Ann. R. Ist. Sper. Agrum. e Frutt. Acireale*, VII, pp. 89-176, 6 tav., 4 fig., 1923.
(13) SELVA J., *Memoria per servire allo studio della malattia del castagno*. Biella, 1872.
(14) SMITH C. O. and BARRET Y. T., « Crown rot of Juglans in California ». *Journ. Agr. Res.*, XLIII, pp. 885-904, 9 fig., 1931.
(15) SMITH R. E. and SMITH E. H., « Further studies on Phythiaceous infection of deciduous fruit trees in California ». *Phytopathology*, XV, pp. 389-404, 6 fig., 1925.
(16) TROTTER A., « Nerume o mal nero del noce ». *Riv. Agr.*, 1921.

TARANTOLA C. – **Contribution à l'étude du " Pseudo-saccharomyces apiculatus ".**

Pendant la récolte et l'examen des ferments caractéristiques des moûts de l'Italie du Nord (cette étude avait été confiée par le Ministère de l'Agriculture et des Forêts à la Station Oenologique Royale d'Asti), j'ai eu l'occasion d'isoler quelques cultures de levures « *Apiculatus* » et de les soumettre à un premier examen.

Dans cette note, je vais communiquer quelques unes des observation faites pendant la première période de fermentation. Je m'arrêterai ensuite particulièrement sur une question très intéressante, c'est à dire sur le fait que même les levures *Apiculées* auraient la faculté de former des spores.

a) *Prédominance de l'Apiculatus au commencement de la fermentation alcoolique.* — Il est connu que sur les raisins mûrs, les cellules de l'*Apiculatus* sont presque toujours bien plus nombreuses que celles de *S. elipsoïdeus*. Tant que l'alcool n'a pas atteint un taux suffisant pour manifester son action inhibitrice, le pouvoir de développement de l'*Apiculatus* est presque toujours supérieur à celui du véritable ferment alcoolique; cette constatation fait très facilement comprendre comment il se fait, que pendant la première période de la fermentation l'*Apiculatus* l'emporte sur les autres microorganismes.

Müller-Thurgau, Martinand, Mensio et beaucoup d'autres sont arrivés à cette même conclusion. Les résultats de ces auteurs concordent précisément avec les observations que j'ai faites au cours d'une trentaine d'essais de fermentation.

Dans ce but, je n'ai examiné que des moûts, vinifiés à la Station oenologique Royale, obtenus avec des raisins de provenance différente. Pour tous ces moûts, on connaissait exactement le temps écoulé entre le foulage et le prélèvement du moût, ainsi que la première apparition de la fermentation. Ce temps variait entre deux et trois jours. La quantité du moût utilisée dans chaque essai de vinification était de 10 à 12 litres.

Dans quelques cas, cependant on examina des quantités de plusieurs hectolitres de moût. On sépara les différentes cellules au moyen de cultures en boîtes de Petri: on examina soigneusement les différentes colonies qui s'étaient développées et on fit le prélèvement d'un certain nombre de celles-ci, en tenant compte de la forme et de l'aspect de chacune d'elles.

Voilà le résultat de l'examen de chaque colonie en particulier, cultivée dans le moût.

Sur 30 moûts examinés, et sur une moyenne de 10 colonies prélevées de chaque culture:

14	moûts donnèrent	10	colonies	d'*Apiculatus*
5	» »	8	»	»
1	moût donna	6	»	»
2	moûts donnèrent	4	»	»
5	» »	2	»	»
3	» »	0	»	»

Les derniers essais, qui ne montrèrent aucune présence d'*Apiculatus*, ont été faits sur des quantités de moût de plusieurs hectolitres, additionnées de métabisulfite de potassium, en proportion de 20 gr. par hectolitre.

D'après ce que nous venons d'exposer, il résulte assez évidemment que la fermentation initiale des moûts est produite surtout par l'*Apiculatus*, et que celui-ci est beaucoup plus sensible à l'anhydride sulfureux, que le ferment elliptique, ce qui a déjà été démontré par Müller-Thurgau. Nous étudierons ensuite l'influence de cette prédominance initiale sur le cours de la fermentation et sur la composition du produit final, puisque sur cette question les opinions sont encore discordantes.

b) *Sporification de l'Apiculatus.* — Depuis plusieurs années, on savait que quelques races d'*Apiculatus* possédaient la propriété de se reproduire, non seulement par bourgeonnement, mais aussi par la formation de spores.

Beiyerinch d'abord, en 1894, et Lindner ensuite, en 1902, observèrent des spores dans quelques cellules d'*Apiculatus;* mais ils ne parvinrent pas à en remarquer la germination. Röhling, en 1905, et Klöcher, en 1912, confirmèrent ensuite les résultats des auteurs précédents, tandis que Reess, Hansen, Müller-Tnurgan, Zikes, etc. jugèrent l'*Apiculatus* inapte à la formation de spores.

Mais pendant ces dernières années, deux nouveaux travaux ont paru, contribuant ainsi à éclairer cette question obscure. En 1929, Kufferath (1) parvint à observer des spores en employant de la gélose de malt alcalin, mais il en confirma la présence seulement après coloration.

En 1932, Niehaus (2) remarqua la formation de spores chez 79 races d'*Apiculatus* de différentes provenances, employant des blocs de plâtre maintenus à 25°. Pour chaque asque, les spores étaient au nombre d'une, et rarement de deux. La présence de celles-ci était confirmée par des essais de germination dans du moût de raisin.

Avant Niehaus, Röhling et Klöcker seulement étaient parvenus

---

(1) H. Kufferath, « A propos des spores du Pseudosaccaromyces apiculatus », *Ann. de la Brasserie et de la Distillerie*, Tome 27, 1928-29, pag. 177-194, 209-231.

(2) C. Niehaus, « Untersuchungen über Apiculatushefen », *Zentralblatt f. Bakt. Parassit. u. Infekt. II. Abt.*, 1932, Bd. 87, pag. 97, 150.

à observer la germination des spores. Le premier avait employé des blocs de plâtre, afin de provoquer la sporulation des cellules. Cet auteur ne dit pas, cependant, à quelle température il avait maintenu les cultures. Le deuxième auteur s'était servi de gélatine de malt, à 25°.

NIEHAUS observa que plusieurs races d'*Apiculatus* perdent la faculté de former des spores après un bref séjour en culture dans les milieux ordinaires. Par ce fait, il explique que la plupart des auteurs ne soient pas parvenu's à observer la sporulation de ces microrganismes, dont les cultures pures avaient, cependant, été conservées longtemps au laboratoire. C'est pourquoi, j'ai jugé utile de procéder, aussitôt que possible, aux essais de sporulation des cultures isolées par moi même. J'ai soumis ces cultures, au nombre de vingt, isolées sur boîtes de Petri, depuis un mois environ, aux essais de sporulation, suivant la méthode de NIEHAUS. Afin d'obtenir des cellules jeunes et en bonnes conditions de nutrition; on a repiqué deux fois chaque culture au bout de 24 heures sur moût de raisin, à une température constante de 25°. On pratiqua ensuite un troisième repiquage également, dans du moût, et, après trois jours, on versa le dépôt ainsi obtenu sur des blocs de plâtre maintenus à l'étuve à 25°. Sur les vingt cultures examinées, neuf ont présenté des spores après une période plus ou moins longue:

3	cultures	après	5	jours
5	»	»	7	»
1	»	»	11	»

Les 11 autres cultures sur blocs de plâtre, à 25°, après 15 jours n'avaient pas encore produit de spores.

On pratiqua encore d'autres essais de sporulation, en employant les mêmes cultures, par la méthode de frottis, sur gélatine à l'eau de ferment, avec 1% de glucose; mais jusqu'à présent (après 12 jours) on n'a pas encore remarqué de cellules en voie de sporulation.

Voilà les caractères de cellules qui ont présenté la sporulation, et ceux des spores.

a) Dans quatre cultures les cellules en voie de sporulation ont les bouts pointus (en citron). Dimensions des cellules: $3,3 \times 5,7$ — $4,9 \times 8,9$ μ.

Les spores, une par cellule, sont arrondies: elles ont un diamètre de 2,2 — 3,3 μ.

b) Dans deux cultures, les cellules en voie de sporulation soint pointues à un seul bout (en poire). Dimensions des cellules: $3,3 \times 8,2$ — — $4,9 \times 9$ μ. Spores arrondies, une par cellule: diamètre de 2,4.

c) Dans deux cultures, les cellules en voie de sporulation sont ovales ou arrondies, légèrement aplaties aux pôles. Dimensions des cellules: $5,7 \times 6,5$ μ. Spores arrondies, une par cellule: diamètre 2,4 μ.

Pour le moment, la présence des spores a été confirmée seulement par la coloration. Je me réserve d'accomplir ensuite d'autres essais de germination, et de communiquer, si les autres cultures examinées possèdent aussi quelque aptitude à la sporulation.

En résumé, on peut dire, que les résultats que j'ai obtenus jusqu'à présent, confirment les assertions de NIEHAUS. Cependant le temps écoulé entre le début des essais de sporulation et la première apparition des spores est remarquablement plus long que le temps constaté par cet auteur. Enfin, dans toutes les cultures examinées, il n'y a que quelques cellules qui présentent des spores; inversement, aucune culture jusqu'à présent ne m'a donné l'occasion d'observer une sporulation abondante.

Station oenologique expérimentale Royale d'Asti.

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA
SEZIONE ITALIANA

BILANCIO ANNO 1932

ATTIVITÀ

N. 283 quote sociali a L. 10	L.	2.830,—
N. 50 quote iscrizioni IV Congresso	»	1.250,—
Incassi per pubblicità sul Bollettino	»	1.500,—
Versate dall'Istituto Sieroterapico Milanese a concorso maggiori spese	»	68.866,70
TOTALE ENTRATE	L.	74.446,70

PASSIVITÀ

Spese di traduzione	L.	9.000,—
Spese di stampa del Bollettino	»	36.332,50
Spese di stampa: bozze ed atti del Congresso, circolari, stampati, ecc.	»	20.614,20
Spese postali	»	8.500,—
TOTALE SPESE	L.	74.446,70

Milano, Giugno 1933-XI.

V.: IL PRESIDENTE: S. BELFANTI

Direttore responsabile: Dott. Prof. A. ZIRONI

INDUSTRIE GRAFICHE ITALIANE STUCCHI — MILANO, Via S. Damiano, 16 - 1933 XII.

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA

SEZIONE ITALIANA

BIBLIOGRAPHIE MICROBIOLOGIQUE ITALIENNE

1933

MILANO
INDUSTRIE GRAFICHE ITALIANE STUCCHI
VIA S. DAMIANO, 16

1933

ALLERGIE ET REACTIONS ALLERGIQUES

SEVERI R. e PEGREFFI E. (Istituto di Patologia Generale, Modena): « Sul potere anafilattico della glicocolla ». Biochimica e Terapia Sperimentale, 1933, fasc. 1, pag. 14.

MOSCHINI S. (Clinica Pediatrica, Roma): « La velocità di sedimentazione delle emazie nella sieroanafilassi nei bambini ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 2, pag. 85.

POLETTINI B. (Istituto di Patologia Generale, Modena): « Azione dell'aria compressa sugli animali. – IV. Influenza sullo shock anafilattico ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 1, pag. 82.

— « Azione dell'aria compressa sugli animali. – VII. Influenza sulla sensibilizzazione anafilattica e sullo shock istaminico ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 2, pag. 173.

TREMONTI P. (Ospedale Civile, Bolzano): « Edemi sistematizzati a insorgenza brusca da medicamenti in soggetto con spina anafilattica ». Giornale Medico dell'Alto Adige, 1933, n. 4, pag. 282.

TRABATTONI C. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Sulla allergia vaccinale nelle cavie ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 4, pag. 271.

SEVERI R. e CAVAZZANA C. (Istituto di Patologia Generale, Modena): « Il fenomeno di Arthus nei muscoli ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 2, pag. 166.

CAVAZZANA C. (Istituto di Patologia Generale, Modena): « Contributo allo studio del fenomeno di Arthus nella cavia ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 1, pag. 87.

GIANI DE VALPO E. (Clinica Medica, Milano): « Sulla terapia disensibilizzante specifica dell'asma da fieno ». Atti e Memorie della Società Lombarda di Medicina, 1933, n. 1, pag. 41.

FUGAZZA E. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Sulla allergia nella infezione sperimentale da Brucella Bang ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 2, pag. 142.

Piccioli A. (Clinica Pediatrica, Perugia): « Ricerche con la reazione di Koplik per studiare la recettività alla difterite nei bambini di Perugia ». Clinica e Igiene Infantile, 1933, n. 5, pag. 201.

De Bonis U. (Clinica Pediatrica, Napoli): « Sul comportamento della reazione cutanea alla tubercolina in rapporto alla elioterapia ». Giornale di Tisiologia, 1933, n. 3, pag. 63.

B. DE KOCH ET TUBERCULOSE

Rossetti C. (Laboratorio Medico-Micrografico Provinciale, Brescia): « Ricerche sulla bacillemia tubercolare con la metodica di Löwenstein ». Bollettino della Società Medico-Chirurgica Bresciana, 1933, n. 2, pag. 51.

Verdina C. (Istituto Climatico Eremo di Lanzo): « La batteriemia tubercolare alla luce delle recenti ricerche ». Giornale di Batteriologia ed Immunologia, 1933, n. 1, pag. 197.

Trossarelli L. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Contributo critico-sperimentale alla ricerca del micobatterio del tubercolo nel sangue e nel liquido articolare in ammalati affetti da reumatismo poliarticolare secondo il procedimento di Löwenstein ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 327.

Redaelli P. e Lanza G. (Istituto di Anatomia Patologica, Palermo): « Il contributo che la prova biologica e lo studio istopatologico portano al problema della esistenza di forme tubercolari filtrabili ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 1, pag. 1.

Sanarelli G. e Alessandrini A. (Istituto d'Igiene, Roma): « Studi sull'ultravirus tubercolare. II Memoria: I protogeni del virus tubercolare ». Annali d'Igiene, 1933, n. 3, pag. 181.

Volpino G. (Istituto d'Igiene, Messina): « Nuove esperienze sulla filtrabilità del bacillo tubercolare ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 1, pag. 144.

Costantini P. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Sulla tubercolosi muscolare sperimentale ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 2, p. 108.

Introzzi P. (Clinica Medica, Pavia): « Granuloma maligno ed infezione tubercolare ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 1, pag. 71.

Cusumano A. (Clinica Oculistica, Palermo): « Sulla tubercolosi della congiuntiva ». Bollettino d'Oculistica, 1933, n. 5, pag. 447.

BRUCELLOSES

GABBI U. (Clinica Medica, Parma): « Morbus Bruce e Morbus Bang ». Giornale di Clinica Medica, 1933, n. 3, pag. 206.

GABBI U. e CANTANI A. (Clinica Medica, Parma): « Il comportamento delle bufale gravide di fronte alla Brucella abortus ed alla Brucella melitensis ». Giornale di Clinica Medica, 1933, n. 3, pag. 234.

NEGRI C. e JONATA R. (Clinica Medica, Parma): « Un focolaio di febbre da Brucella in provincia di Parma ». Giornale di Clinica Medica, 1933, n. 3, pag. 238.

JONATA R. (Clinica Medica, Parma): « Ricerche sulla presenza delle brucelle e di agglutinine specifiche nel latte e nei formaggi di uso alimentare più comune in Italia ». Giornale di Clinica Medica, 1933, n. 3, pag. 242.

FAMULARI S. e PISA G. (Clinica Medica, Messina): « Tentativi di differenziazione biologica fra Brucella abortus e Brucella melitensis ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 274.

BONANNO A. M. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Sulla differenziazione della Br. melitensis dalla Br. abortus per mezzo dei brodi filtrati ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 296.

VANNUCCI F. (Clinica Medica, Parma): « Sulle spondiliti da Brucellosi ». Giornale di Clinica Medica, 1933, n. 3, pag. 256.

ROFFINA F. « La forma pseudotubercolare nella Brucellosi ». L'Azione Sanitaria, 1933, n. 1, pag. 7.

IMMUNITÉ

ERBA B. (Istituto Vaccinogeno Antitubercolare, Milano): « Esiste una battericidia specifica nella tubercolosi? ». Biochimica e Terapia Sperimentale », 1933, fasc. 1, pag. 22.

DE ANTONI V. (Clinica Medica, Roma): « Ricerche sperimentali sui rapporti fra potere battericida del sangue e recettività ad alcuni germi e veleni eterotropi ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 1, pag. 57.

ROMEO M. (Istituto di Patologia Chirurgica, Padova): « Ricerche sull'azione battericida del sangue in presenza di sinovia ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 1, pag. 187.

Della Vedova A. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Contributo batteriologico ed immunologico al problema tonsillare ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 3, pag. 173.

Mennonna G. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Azioni leucocitarie, produzione di immuncorpi ed immunizzazione attiva ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 3, pag. 191).

Ascoli M. e D'Alessandro G. (Clinica Medica Generale, Palermo): « Studio dei sieri cosidetti labili ». Biochimica e Terapia Sperimentale, 1933, fasc. 2, pag. 94.

Barbieri D. (Istituto di Patologia Speciale Medica, Pavia): « Studi sperimentali sul sistema reticolo-endoteliale per mezzo di un sale di torio. Il comportamento delle attività immunitarie ». Giornale di Batteriologia e Immunologia », 1933, n. 3, pag. 586.

La Grutta L. (Istituto di Patologia Generale, Palermo): « Ricerche sul potere anticomplementare autonomo dei sieri. Nota II: Il comportamento del potere anticomplementare autonomo del siero di alcune specie animali in rapporto al tempo della separazione di esso dal coagulo ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 3, p. 516.

Nastasi A. (Ospedale Coloniale ,Tripoli): « Sulla conservazione del complemento ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 4, pag. 287.

Torrioli M. (Clinica Medica, Roma): « A proposito dell'attività fagocitaria dei megacariociti ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 1, pag. 55.

Signorelli S. e Russo G. (Clinica Medica, Catania): « Variazioni della formula leucocitaria nelle cavie trattate con tossine tetanica e difterica ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 1, pag. 118.

Di Chiara-Romano G. (Clinica Urologica, Palermo): « L'equilibrio leucocitario nella tubercolosi renale ». La Cultura Medica Moderna, 1933, n. 3, pag. 109.

Bortolotti R. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Equilibrio delle difese immunitarie nell'infezione sperimentale da Bact. prodigiosum nel coniglio ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 3, pag. 592.

Trabucco A. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Equilibri delle difese immunitarie. Infezione sperimentale col Bacterium pyocianeum in animali a dieta con fieno autoclavato e sistema en-

docrino ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 404.

BENSO F. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Equilibri delle difese immunitarie. Localizzazioni sperimentali chirurgiche ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 372.

PARASSITOLOGIE

CECCHINI A. (Istituto di Anatomia Patologica, Cagliari): « Sulla diffusione dell'echinococcosi in Sardegna con speciale riguardo alla provincia del Littorio ». La Clinica Veterinaria, 1933, n. 4, pag. 265.

RUBBIANI U. (Ufficio d'Igiene, Modena): « Di un caso di echinococcosi nella lingua del maiale ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, fasc. 4, pag. 288.

BONELLI P. (Istituto d'Igiene, Cagliari): « La echinococcosi dell'uomo e degli animali nella provincia di Cagliari ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, fasc. 1, pag. 57.

PICCARRETA F. (Scuola di Applicazione di Sanità Militare, Firenze): « Contributo alla diagnosi radiologica delle cisti da echinococco ». Giornale di Medicina Militare, 1933, n. 4, pag. 261.

MARONGIU A. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Sulla Dirofilaria immitis in Modena e Provincia ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, fasc. 3, pag. 215.

SAVANI G. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Distribuzione della microfilaria dei cani in Carpi-Novi-Concordia e dintorni ». Archivio di Scienze Mediche Coloniali, 1933, fasc. 5, pag. 357.

PANAGIA A. (Istituto di Parassitologia Medica, Roma): « Osservazioni sullo sviluppo delle uova di Ascaris lumbricoides (L) ». Annali di Igiene, 1933, n. 2, pag. 107.

TALAMONTI L. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Elmintologia e Protozoologia intestinale del basso Webi Scebeli ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, fasc. 2, pag. 111.

BACIGALUPI M. (Istituto di Radiologia, Parma): « Ascaridiosi e indagine radiologica ». Giornale di Clinica Medica, 1933, n. 5, pag. 436.

SARDO C.: « Ascaridopatia (ascaridiasi) ». La Pediatria Pratica, 1933, n. 3, pag. 82.

PROTOZOLOGIE ET MALADIES PROTOZOAIRES

SARNELLI T. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Presenza di Leishmaniosi muco-cutanee sugli Altipiani dell'Arabia Sud-Occidentale ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, fasc. 3, pag. 227.

CERRUTI C. G. (Stazione Sperimentale della Sardegna per le malattie infettive del Bestiame, Cagliari): « Su un caso di leishmaniosi viscerale canina. Rapporti fra leishmaniosi umana e canina ». Atti della Società fra i cultori delle Scienze Mediche e Naturali in Cagliari, 1933, n. 1, pag. 31.

RINALDI L.: « Di una tripanosi dei dromedari riscontrata in Tripolitania (Misurata) ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, fasc. 2, pag. 141.

FRANCHINI G. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Su di un'emogregarina del Camaleonte (Chamaeleon Vulgaris) N. Sp. ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 3, pag. 201.

TADDIA L. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Su di una emogregarina del *Chalcides ocellatus* ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, f. 5, pag. 375.

CUCUGLIATA R. (R. Clinica Pediatrica, Bologna): « Le sindromi colitiche nell'infanzia in rapporto alla distribuzione dell'amebiasi nella provincia di Bologna ». La Cultura Medica Moderna, 1933, n. 2, p. 56.

POGGI I. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Infestazione da Giardia intestinalis nei bambini ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, fasc. 5, pag. 332.

TIVOLI R.: « Di una sindrone morbosa da Flagellati finora insospettata ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, f. 5, pag. 352.

PENSO G. (Istituto di Parassitologia, Roma): « Sopra alcuni Ciliati rinvenuti nella bocca di pecore ». La Clinica Veterinaria, 1933, n. 5, pag. 335.

FRANCHINI G. e TADDIA L. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Sopra un caso di balantidiosi ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, fasc. 5, pag. 321.

MORETTI I. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Bartonellosi ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, fasc. 4, p. 280.

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA

SEZIONE ITALIANA

BIBLIOGRAPHIE MICROBIOLOGIQUE ITALIENNE

1933

ACTIONS PATHOGÈNES EXERCÉES PAR LES MICROBES

REZZESI F. D. (Istituto di Patologia Generale, Bologna): « La infezione da *Bacterium Monocytogenes* e il problema del monocito ». Haematologica, 1933, n. 3, pag. 239.

CARBONE M.: « Sulla pielocistite da B. coli nell'infanzia ». La Medicina Pratica, 1933, n. 1, pag. 1.

HANAU G.: « La flora batterica nelle malattie delle vie biliari ». Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 12, 1933, pag. 353.

MUSSA B. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Il timo nell'infezione da Bacterium prodigiosum in varie condizioni sperimentali ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 1, pag. 41.

SEGRE R. (Clinica Otorinolaringoiatrica, Torino): « Sul potere di localizzazione del batterio di Fritsch nelle mucose delle vie respiratorie ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 5, pag. 991.

— (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Ricerche sull'infezione sperimentale da stafilococchi coltivati sulle mucose delle vie aeree ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 5, pag. 981.

EINAUDI M. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Ricerche sulla localizzazione elettiva dello stafilococco piogeno aureo dopo passaggi in vitro ed in vivo su pelle ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 5, pag. 957.

VALLI O. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Ricerche sperimentali sulla localizzazione elettiva nell'occhio dello stafilococco piogeno ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 4, pag. 821.

GIANI P. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino). « Infezione endogena e localizzazioni oculari ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 340.

GIOVINE D. (R. Istituto Superiore di Medicina Veterinaria, Messina): « Contributo alla conoscenza dell'azione patogena nella infezione piocianea ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 3, pag. 571.

RÉACTIONS IMMUNITAIRES ET SÉRO-DIAGNOSTIQUES

SADOGURSKAJA-PALEVICI M. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Contributo alla sierodiagnosi della sifilide ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 4, pag. 753.

SEBASTIANI F. (Laboratorio Provinciale d'Igiene, Arezzo): « Considerazioni e rilievi su speciali comportamenti sierologici e clinici della sifilide ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 22, pag. 851.

POLI G. (Dispensario Dermo-celtico Comunale di Pesaro): « La reazione di Wassermann e l'esame clinico dei pazienti ». Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1933, n. 7, pag. 195.

CONFALONE R. (Istituto d'Igiene, Napoli): « La reazione di precipitazione di Kahn studiata comparativamente alla reazione Bordet-Wassermann ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 4, pag. 735.

MONTAGNINI L. (Ospedale degli Infermi, Biella): « La reazione di chiarificazione (M. K. R.) confrontata con la R. Wassermann e con la reazione di intorbidamento di Meinicke (M. T. R.) nella pratica ». L'Ospedale Maggiore, 1933, n. 3, pag. 147.

FOLTZ P. (Istituto Riberi e Baldi dell'Ospedale Maggiore S. Giovanni' Torino): « La sierologia della Sifilide. Valore comparativo delle reazioni di Wassermann, Meinicke (M. T. R.) e Kahn su 8000 sieri », Minerva Medica, 1933, n. 17, pag. 621.

FRANCHI F. (Clinica Dermosifilopatica, Torino): « La seconda reazione di chiarificazione di Meinicke (M. K. R. II) sul liquido cefalo-rachidiano ». Il Dermosifilografo, 1933, n. 5, pag. 273.

FIORIO C. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « La nuova reazione di chiarificazione di Meinicke per la sierodiagnosi della lue ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 4, pag. 808.

FITTIPALDI C. (Ospedali Riuniti, Napoli): « Ricerche sperimentali sulla reazione Citochol di Sachs-Witebsky e proposta di modifiche alla tecnica originale ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 3, pag. 493.

Bentivoglio G. C. e Chieffi A. (Clinica Pediatrica, Sassari): « La reazione di Mûller (M. B. R. II) per la sierodiagnosi della sifilide con speciale riguardo alla sifilide congenita ». La Pediatria, 1933, n. 3, pag. 333.

Cabitto L. (Ospedale Psichiatrico Provinciale, Novara): « La reazione di Sciarra nella paralisi progressiva ». L'Ospedale Maggiore di Novara, 1933, n. 2, pag. 65.

Scarpa A. (Clinica Dermosifilopatica, Napoli): « La reazione emoclasica del D'Amato nella sifilide e nella blenorragia ». Giornale di Medicina Militare, 1933, n. 2, pag. 90.

Goldstein M. (Ospedale Civico, Trieste): « La deviazione del complemento nella tubercolosi polmonare cogli antigeni di Besredka e Neuberg-Klopstock ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 1, pag. 50.

Ninni C.: « La deviazione del complemento nella tubercolosi con l'antigene metilico tubercolare attivato col fenol-alcool ». Pathologica, 1933, n. 496, pag. 75.

Accorimboni M. (Sanatori Popolari Milanesi, Prasomaso): « Sul valore della siero-coagulazione di Weltmann per la diagnosi qualitativa della tubercolosi polmonare ». Giornale di Tisiologia, 1933, n. 3, pag. 49.

Campanini A. (Clinica Chirurgica, Torino): « Reazioni immunitarie nel l'infezione sperimentale da micobatterio del tubercolo ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 512.

Leonardi S. (Sanatorio di S. Maria della Vita, Napoli): « Su alcune reazioni di labilità colloidale nella tubercolosi polmonare ». Giornale di Tisiologia, 1933, n. 3, pag. 57.

Magliulo L. (Iª Clinica Medica, Napoli): « Siero-reazione di Wright e tubercolosi ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 284.

Benetazzo G. (Clinica Dermosifilopatica, Padova): « Rapporti tra reazione di Rubino, velocità di sedimentazione e reazioni sierologiche nella lebbra ». Il Dermosifilografo, 1933, n. 5, pag. 241.

Gatto I. (Clinica Pediatrica, Palermo): « Sul valore diagnostico della reazione di Mandelbaum nell'infezione tifoide ». La Pediatria, 1933, n. 6, pag. 726.

Rezzesi F. D. (Istituto di Patologia Generale, Bologna): « Agglutinazione somatica ed agglutinazione flagellare ». Annali d'Igiene, 1933, n. 2, pag. 92.

SEVERI R. (Istituto di Patologia Generale, Modena): « Azione dell'aria compressa sugli animali. VI: Influenza sulle agglutinine ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 2, pag. 170.

PENNATI V. e SBUTEGA U. (Istituto di Patologia Speciale Medica, Padova): « Sulle precipitine nel siero di sangue umano dopo iniezione di siero di cavallo ». Archivio per le Scienze Mediche, 1933, n. 1, pag. 50.

MALADIES INFECTIEUSES DU BETAIL

PIRANI A. (Istituto Siero-Vaccinogeno della Colonia Eritrea): « Nuovo contributo alla conoscenza delle infezioni del bestiame in Eritrea. (Coccidiosi dei polli. Colera dei polli. Spirillosi degli agazen. Cenuro cerebrale. Afta epizootica) ». La Clinica Veterinaria, 1933, n. 5, pag. 341.

DACHENA G. (Stazione Sperimentale della Sardegna per le malattie infettive del bestiame, Sassari): « Su una enzoozia di paralisi dei polli per infestione di Davenia proglottina ». La Clinica Veterinaria, 1933, n. 2, pag. 95.

ZIBORDI D. (Istituto Superiore di Medicina Veterinaria, Torino): « Le penne nella diffusione delle malattie infettive dei polli ». La Clinica Veterinaria, 1933, n. 4, pag. 251.

TOMASONI O.: « Su di una lesione oculo-congiuntivale di probabile natura aftosa ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 4, pag. 153.

RAVAGLIA F. (Istituto Zooprofilattico delle Tre Venezie, Padova): « Osservazioni Cliniche e ricerche sperimentali sulla cheratocongiuntivite infettiva ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 3, pag. 90.

RUBBIANI U. (Ufficio d'Igiene, Modena): « Contributo alla diagnosi differenziale fra carbonchio sintomatico ed edema maligno post-partum ». Profilassi, 1933, n. 2, pag. 44.

SIMONATTI E. e BRUNELLI P.: « L'esistenza dell'enterite paratubercolare dei bovini in Valtellina ». Profilassi, 1933, n. 1, pag. 1.

PIRANI A. (Istituto Siero Vaccinogeno dell'Eritrea): « Sulla Pleuro polmonite infettivo contaggiosa delle capre in Eritrea ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, f. 3, pag. 161.

VACCINATION ET VACCINOTHÉRAPIE

TIBONE D. (Istituto per le Madri ed i Lattanti, Torino): « La reazione ponderale nella vaccinazione jenneriana intradermica ». La Pratica Pediatrica, 1933, n. 3, pag. 99.

P. NELIS e R. REPETTO: « La vaccinazione antidifterica per via cutanea ». Annali d'Igiene, 1933, f. 1, pag. 32.

JEMMA R. (Clinica Pediatrica, Napoli): « Le ultime acquisizioni nel campo della vaccinazione antidifterica coll'anatossina ». Le Forze Sanitarie, 1933, n. 4, pag. 221.

MADON V. e FOA A. (Colonie Alpine e Marine E. O. A., Torino): « Risultati della vaccinazione antidifterica mediante anatossina variamente concentrata a dose unica ». Minerva Medica, 1933, n. 15, pag. 567.

RAGAZZI C. A. e SEGRE R. (Clinica Medica, Milano): « Saggi su un emulsolovaccino ». L'Ospedale Maggiore, 1933, n. 1, pag. 5.

GERMINO A. (Ospedale Militare, Napoli): « Le prime applicazioni del vaccino tipo G. E. R. nella vaccino-profilassi umana antitifo-paratifica ». Giornale di Medicina Militare, 1933, n. 1, pag. 2.

MARIANI M. (Ufficio d'Igiene, Suzzara): « Vaccinazione antitifica per via orale nel comune di Suzzara ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, f. 1, pag. 51.

NANNI C. (Scuola di Applicazione di Sanità Militare, Firenze): « Assorbimento ed attività antigene del lipovaccino T. A. B. nei vaccinati con reazioni locali abnormi ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 4, pag. 294.

BIANCHI L. e CATTANEO L. (Istituto di Patologia Generale, Pavia): « Ancora sulla vaccinoterapia per via endovenosa nella febbre ondulante ». Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia, 1933, n. 2, pag. 207.

DAOLIO M. (Ospedale Civile di Guastalla): « Sulla terapia della pleurite purulenta dei bambini ». La Pediatria Pratica, 1933, n. 3, pag. 73.

ADRAGNA N. (Dispensario Antivenereo Governativo del Porto di Palermo): « Ulteriori osservazioni sull'impiego di calcio-vaccino gonococcico nella cura della blenorragia ». La Cultura Medica Moderna, 1933, n. 2, pag. 51.

Wugmeister I.: « Contributo alla vaccinazione regionale e locale nelle artriti ed orchi-epidimiti gonococciche ». La Medicina Italiana, 1933, n. 1, pag. 38.

Altara I. (Stazione Zooprofilattica Sperimentale per il Piemonte e la Liguria, Torino): « Sull'efficacia del vaccino antistafilococcico nella terapia e nella profilassi della dermatite pustolosa degli ovini e dei caprini ». Nuovo Ercolani, 1933, n. 4, pag. 61.

Bonanni G. (Ospedali Riuniti, S. Sepolcro): « Il valore della vaccinazione col B. C. G. come mezzo di lotta antitubercolare ». Giornale di Tisiologia, 1933, n. 4, pag. 77.

Valcarenghi E. (Clinica Medica Veterinaria, Milano): « Sulla vaccinazione anticimurrosa specifica nei cani ». Profilassi, 1933, n. 4, pag. 109.

Alongi G.: « L'impiego del siero protein-vaccino Lanfranchi nella cura e profilassi dell'influenza equina ». Il Nuovo Ercolani, 1933, n. 1, pag. 14.

Gugliotta F.: « Due anni di osservazioni sulla vaccinazione antiadenitica preventiva col vaccino Lanfranchi ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 2, pag. 71.

Vajani E.: « Dati statistici intorno alla siero protein-vaccino a scopo profilattico e terapeutico praticata sui quadrupedi del Reggimento Aosta Cavalleria e in un gruppo del 26° Artiglieria da campagna durante l'anno 1932 ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 3, pag. 115.

CHIMIOTHÉRAPIE

Vaccari A. (Spedali Civili, Genova): « Contributo alla chemioterapia dell'infezione tifoide ». La Liguria Medica, 1933, n. 4, pag. 79.

Stanganelli P. (Sanatorio S. Maria della Vita, Napoli): « La crisoterapia nella tubercolosi polmonare ». Lotta contro la Tubercolosi, 1933, n. 4, pag. 383.

Filibeck G. (Istituto Benito Mussolini, Roma): « L'auroterapia nella tubercolosi polmonare ». Lotta contro la Tubercolosi, 1933, n. 2, pag. 159.

Accordini G. (Ospedale Civile, Udine): « L'auroterapia nella tubercolosi polmonare ». Giornale Medico dell'Alto Adige, 1933, n. 1, pag. 60.

Besta B. (Istituto Benito Mussolini, Roma): « Sul trattamento della tubercolosi polmonare coi sali d'oro ». Giornale di Tisiologia, 1933, n. 1, pag. 1.

Pinetti P. (Clinica Dermosifilopatica, Cagliari): « Sulla terapia dell'infezione gonococcica con un nuovo composto Arsenobenzolo-Argentico (Argentojacol) ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 2, pag. 129.

Ginella A. (Clinica Dermosifilopatica, Genova): « L'acridinoterapia nella infezione gonococcica maschile ». Il Dermosifilografo, 1933, n. 1. pag. 18.

Maimone D. (Ospedale Militare, Roma): « I preparati bismutici liposolubili nella cura della sifilide ». Il Dermosifilografo, 1933, n. 3, pag. 160.

Cremona P. (Clinica Medica Veterinaria, Napoli): « Sul valore dei sali di mercurio nella cura del farcino criptococcico ». Profilassi 1933, n. 3, pag. 76.

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA

SEZIONE ITALIANA

BIBLIOGRAPHIE MICROBIOLOGIQUE ITALIENNE

1933

MALADIES ÉXANTHÉMATIQUES

NASTASI A. (Ospedale Coloniale Vittorio Emanuele III, Tripoli): « La febbre esantematica mediterranea a Tripoli ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 2, pag. 51.

MARTINICO G.: « La febbre eruttiva del Carducci ». Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1933, n. 6, pag. 164.

LAURINSICH A. (Clinica Pediatrica, Napoli): « Un caso di febbre esantematica estiva benigna ». La Pediatria, 1933, n. 6, pag. 787.

REITANO U. (Istituto di Patologia Generale, Roma): « Le attuali conoscenze sulle malattie del gruppo tifo esantematico ». Bollettino I.S.M., 1933, n. 3, pag. 221.

PACELLI C.: « Breve nota su alcune particolarità della recente epidemia di morbillo ». La Medicina Pratica, 1933, n. 1, pag. 8.

GENTILI A. (Clinica Pediatrica, Pisa): « Sul comportamento dell'azzurrofilia nel morbillo ». La Pediatria, 1933, n. 3, pag. 446.

GREPPI L. (Ospedale Maggiore, Novara): « Su di alcuni casi di *quinta malattia* ». Clinica ed Igiene Infantile, 1933, n. 3, pag. 109.

DE SENA M. (Ospedale Coloniale Mogadiscio): « Zona e Varicella ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, f. 5, pag. 370.

SÉROTHÉRAPIE

D'ANTONA D. (Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano, Siena): « Ricerche sperimentali sul valore terapeutico del siero antidifterico ». Pathologica, 1933, n. 494, pag. 11.

CARCÒ P. (Clinica Otorinolaringoiatrica, Catania): « Ancora sulla estubazione immediata nei difterici precedentemente trattati con siero ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 9, pag. 680.

ROSSI L. (Clinica Pediatrica, Modena): « Considerazioni sui risultati ottenuti colla sieroterapia antidifterica in Modena durante l'ultimo quinquennio ». La Clinica Pediatrica, 1933, n. 3, pag. 236.

CARONIA G.: « È lecito svalutare la sieroterapia antidifterica? ». Rinascenza Medica, 1933, n. 1; n. 6, pag. 125 e n. 7, pag. 153.

PEPEU F. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Come si prepara il siero antivipera I. S. M. ». Terapia, 1933, n. 165, pag. 71.

D'ANDREA E.: « Morso di vipera curato con siero ». Terapia, 1933, n. 165, pag. 74.

CONSIGLIO V.: « Morso viperino in donna gravida al settimo mese ». Terapia, 1933, n. 165, pag. 76.

DAOLIO M. (Clinica Pediatrica, Parma): « Un caso di avvelenamento da vipera trattato con siero ». Terapia, 1933, n. 165, pag. 77.

MICHELI F. (Clinica Medica, Torino): « L'uso dei sieri di convalescenti ». La Ricerca Scientifica, 1933, n. 6, pag. 350.

SACCONE A.: « Sieroterapia umana del cancro ». Rinascenza Medica, 1933, n. 12, pag. 273.

EPIDÉMIOLOGIE - PROPHYLAXIE - DÉSINFECTION

CAMBOSU G. (Istituto d'Igiene, Genova): « Ricerche sul sinergismo dell'azione battericida dell'acido borico e dell'alcool etilico ». Igiene Moderna, 1933, n. 6, pag. 220.

PALTRINIERI S. (Istituto di Patologia Clinica Medica Veterinaria, Bologna): « Ricerche sull'azione microbicida, antiputrida e deodorante del *Terpènformol* ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 1, pag. 15.

GABBANO L. (Istituto d'Igiene, Genova): « Influenza degli elettroliti sull'assorbimento del B. coli da parte di carbone animale ». Igiene Moderna, 1933, n. 5, pag. 161.

CIAMPI N. (Laboratorio d'Igiene Provinciale, Pisa): « Sul contenuto microbico di alcune cioccolate ». Igiene Moderna, 1933, n. 5, pag. 175.

FIORINI F. (Ospedale Civile, Verona): « Ricerche batteriologiche nelle mani dopo interventi operativi con guanti di gomma ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 5, pag. 945.

ORI A. (Laboratorio Medico Micrografico, Venezia): « Sterilizzazione del maiz infetto da bacillo della peste ». Annali d'Igiene, 1933, n. 4, pag. 276.

MARGHISI F. (Istituto d'Igiene, Bari): « Saggi comparativi su metodi italiani per il controllo batteriologico dell'acqua ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 8, pag. 580.

SIMONATTI E. (Istituto d'Igiene della Facoltà di Medicina Veterinaria,

Milano). « Esperienze sulla disinfezione delle pelli carbonchiose ». La Clinica Veterinaria, 1933, n. 3, pag. 180.

CEREDI A. (Ufficio d'Igiene Comunale, Rimini): « Sulla profilassi scolastica del morbillo ». Igiene Moderna, 1933, n. 4, pag. 113.

MALADIES À VIRUS

BELLI C. M.: La profilassi della poliomielite anteriore ». Rinascenza Medica, 1933, n. 4, pag. 77.

FIORE G. (Clinica Pediatrica, Pisa): « La malattia da virus poliomielitico (m. di Heine-Medin) ». Riforma Medica, 1933, n. 11, pag. 395.

DI BARTOLO E. (Clinica Pediatrica, Pisa): « Focolai di poliomielite in provincia di Pisa nel 1928 ». Clinica e Igiene Infantile, 1933, n. 1, pag. 1.

MENZANI R. (Clinica Pediatrica, Bologna): « La comparsa del virus vaccinico nelle tonsille e nella mucosa faringea dei vaccinati e rivaccinati come segno della generalizzazione del virus medesimo ». Clinica e Igiene Infantile, 1933, n. 2, pag. 53.

MENSI E.: Rapporti fra encefalite e parotite epidemica ». Clinica e Igiene Infantile, 1933, n. 5, pag. 218.

FRANCHINI G. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Sulla febbre dei tre giorni in Bologna, Modena e loro Provincie, con speciale riguardo alle epidemie fra militari ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, f. 1, pag. 5.

FANTIN O. (Veterinario Capo, Trieste): « Un caso di sarcoma infettivo dei polli ». Profilassi, 1933, n. 5, pag. 144.

DIPHTÉRIE

MOLINARI G.: « Recenti nozioni sulla difterite ». Riforma Medica, 1933, n. 20, pag. 762.

CAPECCHI A.: « Brevi note sulla patogenesi delle paralisi postdifteriche e loro profilassi ». La Pratica Pediatrica, 1933, n. 1, pag. 9.

GISMONDI A. (Ospedali Civili, Sampierdarena): « Intorno alla difterite nei soggetti vaccinati coll'anatossina ». La Pratica Pediatrica, 1933, n. 4, pag. 132.

FOA A. (Ospedale Amedeo di Savoia, Torino): « Ricerche statistiche sulla difterite all'Ospedale Amedeo di Savoia ». La Pediatria, 1933, n. 1, pag. 28.

REVELLI U. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Ricerche sul Corynebacterium diphteriae. Nota II. Caratteri immunbiologici di stipiti isolati da malati di una stessa epidemia ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 3, pag. 528.

— Ricerche sul Corynebacterium diphteriae. Nota III. Il Corynebacterium diphteriae in simbiosi con lo streptococco ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 4, pag. 689.

MENOZZI R.: « L'infezione difterica nel comune di Luzzara durante il decennio 1922-1931 ». La Pediatria Pratica, 1933, n. 3, pag. 93.

PARASSITOLOGIE

BATISTI B. (Ospedale della Misericordia, Poppi): « Su un caso di cisti da echinococco dell'ascella ». Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1933, n. 15, pag. 451.

BOTTO MICCA A. (Ospedale Civile, Tarquinia): « Cisti da echinococco del muscolo medio gluteo sinistro ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 11, pag. 825.

BUSINCO A. (Istituto di Anatomia Patologica, Cagliari): « Cisti da echinococco endocranica a sede piale ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 7, pag. 248.

PASQUALETTI A.: « Contributo alla casistica della echinococcosi splenica nei bovini ». Profilassi, 1933, n. 4, pag. 122.

PENNETTI G.: « Il trattamento biologico dell'idatidosi nell'uomo ». Riforma medica, 1933, n. 14, pag. 524.

DORE G. (Policlinico, Sassari): « Rara localizzazione dell'echinococco in un bambino di 3 anni ». Studi Sassaresi, 1933, n. 1, pag. 75.

CREMONA P. e MONACO R. (Clinica Medica Veterinaria, Napoli): « Sulla bronchite verminosa dei bufali ». Profilassi, 1933, n. 5, pag. 141.

PACIFICI M. (Pubblico Mattatoio, Teramo): « Broncopolmonite verminosa o strongilosi suina ». Profilassi, 1933, n. 2, pag. 37.

QUATTROCCHI A. (Ospedale Civile, Pesaro): « Contributo allo studio dell'ascaridiasi chirurgica. Peritonite acuta diffusa da estesa gangrena del tenue per occlusione da elminti ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 5, pag. 351.

LOMBARDI E. (Clinica Medica, Napoli): « Su d'un caso d'infestazione da Anguillula intestinale, in provincia di Napoli ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 13, pag. 492.

VOTTERO G. (Ospedale Civile, Saluzzo): « Le parassitosi intestinali nella pratica ». Rinascenza Medica, 1933, n. 9, pag. 207.

POLICARO R. D. (Clinica Dermosifilopatica, Padova): « Sopra un caso di bilharziosi vescicale ». Riforma Medica, 1933, n. 12, pag. 439.

BELLI C. M.: La bilharziasi nella zona temperata ». Rinascenza Medica, 1933, n. 8, pag. 179.

LEINATI L. (Istituto di Patologia Generale Veterinaria, Camerino): « Le lesioni aortiche da Spiroptera sanguinolenta (Rud.) nel cane ». Il Nuovo Ercolani, 1933, n. 1, pag. 1; n. 2, pag. 33 e n. 3, pag. 50.

DORIA C. (R. Istituto Superiore di Medicina Veterinaria, Sassari): « La Lattosieroterapia nella coccidiosi dei polli ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 2, pag. 68.

— (Stazione Zooprofilattica Sperimentale per il Piemonte e la Liguria, Torino): « Ricerche sulla specificità parassitaria dei coccidi ». Il Nuovo Ercolani, 1933, n. 3, pag. 41 e n. 4, pag. 64.

TIMPANO P. (Istituto Diagnostico di Reggio Calabria): « Di alcune rare complicazioni dell'anchilostomiasi ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 21, pag. 818.

GORRIERI I. (Istituto d'Igiene, Firenze): « L'anchilostomiasi nel Comune di Firenze ». Igiene Moderna, 1933, n. 4, pag. 121.

MONTRONI L. (Istituto di Anatomia Patologica Veterinaria, Bologna): « Tiflite nodulare parassitaria in un fagiano ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 2, pag. 55.

BIDONE C.: « Malattie parassitarie della pecora Karakul ». Rivista di Coniglicultura, 1933, n. 2, pag. 12.

PALUDISME

PANAGIA A. (Policlinico Umberto I, Roma): « I parassiti della malaria filtrano attraverso le candele porose? ». Rivista di Malariologia, 1933, n. 1, pag. 115.

PUXEDDU A. (Clinica Medica, Cagliari): « La ricerca del parassita malarico nel sangue periferico secondo i diversi metodi di arricchimento; suo valore pratico per la diagnosi di malaria latente ». Rinascenza Medica, 1933, n. 10, pag. 233.

LIO G.: Malaria ed autoemoterapia ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 4, pag. 265.

MISSIROLI A., HACKETT L. W. e MARTINI E.: « Le razze di Anopheles maculipennis e loro importanza nella distribuzione della malaria in alcune regioni d'Europa ». Rivista di Malariologia, 1933, n. 1, pag. 1.

De Muro P. (Laboratorio Antimalarico, Sermoneta): « Sulle diverse razze di Anopheles maculipennis nell'Agro Pontino ». Rivista di Malariologia, 1933, n. 1, pag. 98.

Ragazzi G. (Ospedale Civile, Misurata): « La malaria a Tauorga ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, f. 4, pag. 264.

PROTOZOOLOGIE ET MALADIES PROTOZOAIRES

Pinelli L. (Ospedale Maggiore, Bologna): « Contributo alla terapia delle infestazioni protozoarie ». Progressi di Terapia, 1933, n. 5, pag. 211.

Monacelli M. (Clinica Dermosifilopatica, Roma): « Su di un focolaio di Leishmaniosi cutanea endemica in Abruzzo ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 26, pag. 1007.

Fabri G. (Ospedale di S. Spirito in Sassia, Roma): « Osservazioni sopra un caso di leishmaniosi ribelle alle cure e guarito dopo aver superato una infezione tifica ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 15, pag. 563.

Trepiccioni E.: « La diagnosi e la terapia della leishmaniosi ». Le Forze Sanitarie, 1933, n. 5, pag. 309.

Perantoni P. (Istituto d'Igiene, Genova): « Su alcuni casi di leishmaniosi verificatisi in Genova ». Igiene Moderna, 1933, n. 4, pag. 127.

Moretti E. (Clinica Oculistica, Catania): « Su di un raro caso di bottone di oriente unico palpebrale, simulante un epitelioma ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 4, pag. 284.

Izar G. (Clinica Medica, Messina): « Amebiasi dell'apparato respiratorio ». La Medicina Internazionale, 1933, n. 2, pag. 39.

— « La terapia dell'amebiasi ». Le Forze Sanitarie, 1933, n. 11, pag. 778.

Liddo S. (Istituto d'Igiene, Bari): « Decistamento di amebe nel tubo digerente delle mosche ». Pathologica, 1933, n. 497, pag. 200.

Cormio A. (Istituto d'Igiene, Pisa): « Intorno alla toxoplasmosi spontanea dei conigli ». Pathologica, n. 496, 1933, pag. 87.

BIOLOGIE DES GERMES

Dechigi M. e Gorrieri I. (Istituto d'Igiene, Firenze): « Sull'isolamento e sulla biologia di un Achromobacter Bergey (Pseudomonas non fluorescens Pribram) ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 6, pag. 420.

Boncinelli U. e Aradas A. (Istituto di Patologia Generale, Roma): « Sui rapporti tra P. pestis e B. pseudotuberculosis rodentium. I. Valore di alcuni mezzi culturali di differenziazione; saggi di ag-

glutinazione aspecifica su stipiti normali e dissociati ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 5, pag. 346.

GORRIERI I. (Istituto d'Igiene, Firenze): « L'azione fermentativa del Bacillus anthracis e la genesi del fenomeno di Castellani ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 5, pag. 926.

DEL FAVERO E.: « Sul comportamento del vibrione colorigeno di fronte a temperature elevate ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, f. 1, pag. 47.

CARMINATI V. (Istituto di Patologia Generale, Milano): « Influenza di materiali bacillari omologhi sullo sviluppo del *Thermobacterium bulgaricum* ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 6, pag. 434.

— (Istituto Nazionale Vittorio Emanuele III per lo studio e la cura del Cancro, Milano): « Influenza di culture di germi lattacidogeni sulla crescita del cancro del topo ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 3, pag. 205.

TRUFFI G. (Clinica Dermosifilopatica, Padova): « Il metodo di coltivazione di germi patogeni su tessuti morti ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 6, pag. 444.

COLELLA C. (Istituto Superiore di Medicina Veterinaria, Napoli): « Influenza della concentrazione in acidi organici e in saccarosio sullo sviluppo dei microrganismi ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 1, pag. 70.

ASCIONE G. e CIANCI V. (Istituto d'Igiene, Napoli): « Influenza del pH iniziale del terreno sulla produzione di spore del Rhizopus nigricans ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, pag. 257.

CERUTTI P. (Clinica Dermosifilopatica, Padova): « Concentrazione idrogenionica e sviluppo degli ifomiceti patogeni ». Pathologica, 1933, n. 495, pag. 32.

CUBONI E. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Metodo per la preparazione di culture da museo ». Bollettino I. S. M., 1933, n. 1, pag. 68.

FRIZZIERO M. (Ospedale Civile, Adria): « Su di un nuovo metodo di arricchimento per la ricerca del B. di Koch ». Rinascenza Medica, 1933, n. 7, pag. 162.

VANNI S. (Istituto d'Igiene, Siena): « Sul valore dell'asparagina in un terreno all'uovo ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 3, pag. 470.

Marabottini Marabotti P. (Sanatorio Umberto I, Livorno): « Di un carattere differenziale culturale fra stipite umano e bovino del bacillo di Koch ». Rivista Italiana della Tubercolosi e della Difesa Sociale, 1933, n. 4, pag. 148.

Rossetti C. (Laboratorio Medico-Micrografico Provinciale, Brescia): « Su un nuovo terreno di cultura del bacillo tubercolare ». Bollettino della Società Medico-Chirurgica Bresciana, 1933, n. 2, pag. 81.

Lepanto P. (Laboratorio Medico-Micrografico Provinciale, Trapani): « L'azione di alcuni succhi di vegetali freschi sullo sviluppo del micobatterio del tubercolo ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. X, n. 6, pag. 1151.

Putzu Doneddu F. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Sulla cultura in vivo nella cavia della Brucella Abortus ». Bollettino I.S.M., 1933, n. 1, pag. 33.

Sangiorgi G. (Istituto d'Igiene, Bari): « Il gruppo brucellare nei terreni al tellurito ». Annali d'Igiene, 1933, n. 2, pag. 89.

Giovanardi A. e Mondolfo U. (Istituto d'Igiene, Bologna): « Sul valore di alcuni metodi colturali per la differenziazione dei bacilli paratifici ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 1, pag. 149.

Ceredi A. (Ufficio d'Igiene, Rimini): « Su di uno strano reperto spirochetico in emocultura di paratifo ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 2, pag. 192.

Massa M. e Battistini G. (Istituto di Patologia Medica, Parma): « Emoculture con sostanze scomplementanti ed inibenti il potere battericida ». Riforma Medica, 1933, n. 5, pag. 159.

Bruschettini G. (Istituto di Patologia Generale, Genova): « Un nuovo metodo culturale per la differenziazione del bacillo difterico dai bacilli pseudodifterici ». Diagnostica e Tecnica di Laboratorio, 1933, n. 3, pag. 212.

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA
SEZIONE ITALIANA

BIBLIOGRAPHIE MICROBIOLOGIQUE ITALIENNE

1933

ACTIONS PATHOGÈNES EXERCÉES PAR LES MICROBES

LUSENA M. (Clinica Medica, Roma): « Studi ed esperienze sulle infezioni focali ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 4, pag. 124 e n. 8, pag. 292.

DAVANZO I. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Sulla batteriemia postoperatoria ». Riforma Medica, 1933, n. 12, pag. 435.

TROSSARELLI L. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Ricerche sulla batteriemia ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 1, pag. 33.

SACCHI M. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « La batterioemia postoperatoria negli interventi sulle vie urinarie ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 1, pag. 79.

BURBI L. (Ospedale « Principessa di Piemonte », Bergamo): « Il potere patogeno della flora orale umana ». Pathologica, 1933, n. 498, p. 244.

CICCHELLA T. (Ospedali Riuniti, Napoli): « Intorno ad alcune ricerche batteriologiche nella febbre puerperale ». Rassegna Internazionale di Clinica e Terapia, 1933, n. 2, pag. 56.

RIVABELLA S. (Clinica Chirurgica Veterinaria, Parma): « Contributo alla istologia patologica degli ovidutti nei bovini in rapporto al loro contenuto batterico ». Profilassi, 1933, n. 5, pag. 148.

GOSIO B.: « Per l'etiologia dell'influenza ». Terapia, 1933, n. 165, p. 65.

CIMMINO M. (Istituto di Assistenza Ospitaliera dell'Opera Pia del Purgatorio ad Arco in Napoli): « Sul potere patogeno del liquido sieroso della malattia di Pick iniettato nelle cavie per via sottocutanea ed intraganglionare ». Rassegna Internazionale di Clinica e Terapia, 1933, n. 3, pag. 103.

D'ANTONA L. (Istituto di Patologia Speciale Medica, Siena): « La sepsi subacuta e lenta enterococcica ». (Riproduzione sperimentale dell'endocardite enterococcica). Minerva Medica, 1933, n. 10, pag. 376.

D'Antona L. (Istituto di Patologia Speciale Medica, Siena): « Ulteriore contributo alla conoscenza dell'attività patogena dell'enterococco. La pneumonite enterococcica ». La Riforma Medica, 1933, n. 24, p. 897.

Ubertini B. (Stazione Sperimentale per le malattie infettive del bestiame, Brescia): « Contributo alla conoscenza dell'attività patogena del *B. Viscosum Pathogenes* (Pane) ». Clinica Veterinaria, 1933, n. 6, pag. 418.

ALLERGIE ET REACTIONS ALLERGIQUES

Poggio C. e Carezzano A. I. (Istituto di Studi scientifico-pratici sulla Tubercolosi, Genova): « La sensibilità tubercolinica saggiata nei vaccinati con germi morti della tubercolosi ». Rivista di Clinica e Patologia della Tubercolosi, 1933, n. 7, pag. 561.

Santi R. (RR. Spedali Riuniti di Pistoia): « Contributo allo studio delle endodermoreazioni regionali nella tubercolosi dei polmoni e delle sierose ». Rivista di Patologia e Clinica della Tubercolosi, 1933, n. 6, pag. 522.

Gualdi A. (Ospedali G. Morvillo e Card. Ascalesi, Napoli): « Il comportamento del potere complementare del siero di sangue nello choc tubercolinico ». Rivista di Patologia e Clinica della Tubercolosi, 1933, n. 6, pag. 518.

Morganti G.: « L'esotubercolina Finzi (E.T.F.) ottenuta con un ceppo umano Pasteur, nella diagnosi sperimentale della tubercolosi bovina ». Profilassi, 1933, n. 4, pag. 123.

Frugoni C. (Clinica Medica, Roma): « Problemi di ipersensibilità in patologia umana ». Policlinico, sez. medica, 1933, n. 1, pag. 1.

Dolfini G. (Clinica Medica, Padova): « Può la vaccinazione antirabica modificare uno stato di sensibilizzazione allergica? ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 8, pag. 285.

Molinari L. (Ospedali Civili Riuniti, Venezia): « Sulla patogenesi di processi difterici in rapporto a fattori generali e locali di iperrecettività ». La Pratica Pediatrica, 1933, n. 7, pag. 242.

Polettini B. (Istituto di Patologia Generale, Modena): « Il fenomeno di Arthus e le sue relazioni con la patologia umana ». Gazzetta Sanitaria, 1933, n. 3, pag. 1.

Puccinelli E. e Spinosa A. (Istituto di Patologia Generale, Pisa): « Lo choc peptonico ed istaminico nel ratto albino ». Pathologica, 1933, n. 497, pag. 153.

PUCCINELLI E. (Istituto di Patologia Generale, Pisa): « Sopra la diversa importanza dei fattori circolatori periferici nello choc istaminico, peptonico ed anafilattico del cane ». Rivista di Patologia Sperimentale, 1933, n. 1, pag. 66.

LEONE F. (Ospedale Psichiatrico S. Nicolò, Siena): « Ricerche sul comportamento dell'apparato neurofibrillare nello chock anafilattico ». Rassegna di Studi Psichiatrici, 1933, n. 3, pag. 503.

MARTINICO G.: « La malattia da siero ». Terapia, 1933, n. 164, pag. 46.

PESCI E. (Ospedale S. Giovanni, Torino): « Interpretazione anafilattica di alcune forme encefaliche ». Minerva Medica, 1933, n. 24, p. 873.

GUASSARDO G. (Clinica Pediatrica, Genova): « Influenza del sistema nervoso vegetativo sull'anafilassi sperimentale ». Pathologica, 1933, n. 503, pag. 642.

MITTLER L. (Regie Terme di Montecatini): « Sull'azione antianafilattica delle acque minerali ». Rivista di Idroclimatologia, Talassologia e Terapia Fisica, 1933, n. 3, pag. 102.

LEONELLI U.: « Sul alcuni casi di siero-anafilassi con sensibilizzazione per via orale ». Rivista di Ostetricia e Ginecologia Pratica, 1933, n. 7, pag. 305.

IMMUNITÉ

DORIA I. (Istituto d'Igiene, Napoli): « Influenza del sistema di Goldmann o S.R.E. sulla produzione degli anticorpi ». Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1933, n. 1, 2, pag. 35.

PUGNANI E. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Sul comportamento dei corpi di Kurloff-Foà-Demel nelle infezioni sperimentali ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 1, pag. 97.

MEANO C. (Ospedale Nuovo Municipale, Torino): « Sull'azione dell'estratto tonsillare verso gli streptococchi, gli stafilococchi, il batterio piocianeo e il batterio-coli comune ». Gazzetta Medica Lombarda, 1933, n. 6, pag. 9 e n. 7, pag. 17.

PIAZZA G. (Scuola di Applicazione di Sanità Militare, Firenze): « Ricerche sui varii metodi di conservazione del complemento ». Igiene Moderna, 1933, n. 6, pag. 193.

SIMONINI R. (Clinica Pediatrica, Modena): « Sopra alcune proprietà immuno-biologiche del siero di sangue in fanciulli prima e dopo il soggiorno in alta montagna ». La Pediatria, 1933, n. 3, pag. 247.

RAVENNA P. (Clinica Medica, Torino): « Modificazioni nella produzione di anticorpi osservate nell'uomo sano durante il soggiorno in alta montagna ». Minerva Medica, 1933, n. 24, pag. 893.

DI PRISCO L. (Istituto di Medicina del Lavoro, Napoli): « Comportamento degli anticorpi di immunizzazione in animali in stato di intossicazione cronica da piombo e da fosforo ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 6, vol. X, pag. 1206.

GASPARINI A. (Istituto di Patologia Speciale Medica, Padova): « Comportamento di alcune proprietà immunitarie in ritenzioni uremiche sperimentali ». Folia Medica, 1933, n. 3, pag. 178 e n. 4, pag. 221.

BERTORELLO A. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Equilibri delle difese immunitarie e avvelenamento da bicloruro di mercurio ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 4, p. 705.

PUGNANI E. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Equilibri delle difese immunitarie. Tubercolosi e infezione sperimentale da *Bact. prodigiosum* ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 5, pag. 865.

MARAGLIANO E.: « Il *primum movens* del movimento immunitario ». Riforma Medica, 1933, n. 17, pag. 627.

MASSIMELLO F. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Equilibri delle difese immunitarie dell'organismo. Intossicazione proteica cronica e infezione ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 5, pag. 897.

RUGGERINI G. (Istituto di Patologia Generale, Bologna): « Immunità specifica ed antagonismi immunitari ». Annali d'Igiene, 1933, n. 6, pag. 421.

MUSSA B. e VIRANDO A. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Difese immunitarie ed età ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 6, vol. X, pag. 1057.

FERRANNINI A.: « La immunità nella malaria ». Riforma Medica, 1933, n. 8, pag. 291.

ATTIMONELLI R. (Istituto d'Igiene, Bari): « Immunità ed allergia nei guariti di vaiuolo ». Bollettino ed Atti dell'Accademia Pugliese di Scienze, 1933, n. 2, pag. 112.

— (Istituto d'Igiene, Bari): « Immunità ed allergia nei guariti di vaiuolo ». Rivista Italiana di Terapia, 1933, n. 4, pag. 131.

SCHWARZ E. (Clinica Pediatrica, Milano): « Sulla presunta immunità antidifterica trofogena nei lattanti ». La Pediatria, 1933, n. 4, p. 517.

CASASSA M. T. e LIVERIERO E. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Sulla capacità delle proteine eterogenee di influenzare i poteri immunitari per la difterite ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 4, pag. 768.

DENES G. (Laboratorio Micrografico Provinciale, Padova): « Modificazioni del B. difterico in rapporto con l'immunità locale ». Bollettino della Società Italiana di Pediatria, 1933, n. 2, pag. 172.

VALENSIN M. (Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano, Siena): « Influenza del numero, del ritmo e della intensità degli stimoli specifici nella immunizzazione antidifterica attiva del cavallo ». Pathologica, 1933, n. 498, pag. 269.

PARRI P. (Clinica Chirurgica, Siena): « Ricerche sull'immunità antitetanica. Nota I. Durata e valore dell'immunità antitossica in soggetti iniettati con siero antitetanico, con anatossina tetanica e con siero ed anatossina simultaneamente ». Pathologica, 1933, n. 503, p. 649.

SCHIAPPARELLI P. (Clinica Pediatrica, Pavia): « Sul potere battericida del sangue verso il bacillo difterico ». La Pediatria, 1933, n. 3, pag. 455.

SIGNA A. e GATTO I. (Clinica Pediatrica, Palermo): « Ricerche sul comportamento del potere battericida del sangue *in toto* durante la malattia da siero ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 7, pag. 508.

MONETA E. (Clinica Chirurgica Veterinaria, Camerino): « Il differente potere battericida dei sieri normali dei bovini, ovini, caprini ed equini rispetto al b. di Bang e quello di Bruce studiati *in vitro* ». Profilassi, 1933, n. 6, pag. 184.

BALBI E. (Clinica Dermosifilopatica, Padova): « Ricerche intorno all'anticorpo di Jessner e Hoffmann e al potere battericida del plasma nelle dermatomicosi ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 7, pag. 515.

TROSSARELLI L. Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Azione del liquido pleurico sul micobatterio del tubercolo ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 5, pag. 1012.

PUCCINELLI E. e SALVETTI B. (Istituto di Patologia Generale, Pisa): « Sopra i rapporti fra l'azione tossica degli antisieri eterogenetici nella cavia iniettati o per via venosa o per via carotidea ». Pathologica, 1933, n. 503, pag. 621.

MICHELAZZI L. (Istituto di Patologia Generale, Pisa): « Sopra il potere tossico degli immunsieri emolitici ». Pathologica, 1933, n. 502, p. 564.

Michelazzi L. (Istituto di Patologia Generale, Pisa): « Sopra il potere tossico degli immunsieri emolitici ». Nota II. Pathologica, 1933, n. 503, p. 638.

Arrigoni R. e Tronchetti F. (Istituto di Patologia Speciale Medica, Pisa): « Sul fenomeno dell'anacoresi ». Annali d'Igiene, 1933, n. 6, pag. 405.

La Terza E. (R. Scuola di Sanità Militare Marittima): « Ricerche sul potere antigene del bacillo tifico coltivato su terreni con vitamine ». Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1933, n. 1-2, pag. 1.

De Antoni V. (Clinica Medica, Roma): « L'immunità locale nel tifo studiata per mezzo della scomplementazione ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 7, pag. 534.

Siciliani G. (Istituto di Patologia Chirurgica, Napoli): « Ricerche sperimentali sull'immunizzazione peritoneale non specifica ». Rassegna Internazionale di Clinica e Terapia, 1933, n. 4, pag. 151.

Auricchio L. e Miraglia Del Giudice M. (Clinica Pediatrica, Napoli): « Sulla possibilità di provocare il passaggio di anticorpi nel liquido cefalo-rachidiano e tentativi di applicazioni terapeutiche nella malattia di Heine-Medin ». La Pediatria, 1933, n. 6, pag. 713.

RÉACTIONS IMMUNITAIRES ET SÉRO-DIAGNOSTIQUES

Sprecher F.: « La irriducibilità delle sieroreazioni della sifilide ». Riforma Medica, 1933, n. 13, pag. 484.

Sollazzo G. (Istituto d'Igiene, Milano): « Ricerche sulla sierodiagnosi della sifilide ». L'Ospedale Maggiore, 1933, n. 6, pag. 325.

Pisacane C. (Clinica Dermosifilopatica, Messina): « Azione dei sali di Acridina sulla reazione di Wassermann) ». Bollettino della Sanità Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 3, pag. 352.

Nicoletti V. (Clinica Dermosifilopatica, Pisa): « I progressi della sierodiagnosi della sifilide ». Le Forze Sanitarie, 1933, N. 17, pag. 1249.

Santori G. (Clinica Dermosifilopatica, Roma): « Studio di un gruppo di luetici con sierodiagnosi positiva persistente ». La Riforma Medica, 1933, n. 27, pag. 1019.

Clivio C. e De Molli A. (Clinica Neurologica, Milano): « Gli antigeni di cervello nella sierodiagnosi delle forme di Lues Nervosa ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 3, pag. 463.

D'ALESSANDRO G. (Clinica Medica, Palermo): « Dissociazione sperimentale della reazione di Bordet-Wassermann e delle reazioni di flocculazione in sieri luetici ». Riforma Medica, 1933, n. 23, pag. 859.

DELPIANO G. (Ospedale S. Lazzaro, Torino): « La conservazione del potere alessinico del siero di cavia per la reazione di Wassermann ». Riforma Medica, 1933, n. 17, pag. 637.

FEA G. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Sulla conservazione del complemento e dei corpuscoli rossi per il sistema emolitico ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. X, n. 6, pag. 1201.

MUELLER R.: « Sviluppo e metodica della reazione di appallottamento per la sifilide (M.B.R.) e della immuno-reazione di appallottamento per la gonococcosi ed altre malattie non luetiche ». Diagnostica e Tecnica di Laboratorio, 1933, n. 1, pag. 1.

MASIGNANI V. (Ospedale Psichiatrico di S. Nicolò, Siena): « Sul valore della M.K.Ho. una modificazione di Hohn alla reazione di chiarificazione di Meinicke (M.K.R.I.) ». Rassegna di Studi Psichiatrici, 1933, n. 1, pag. 23.

CANTANI F. (Ospedali Riuniti, Napoli): « Sulla reazione di Tsu modificata. (In paragone alla R.W., M.K.R. II e R.S.W. II) ». Diagnostica e Tecnica di Laboratorio, 1933, n. 3, pag. 193.

POLLANO F. e SERRA G. (Policlinico Umberto I, Torino): « La microreazione di chiarificazione di Meinicke studiata in raffronto con la M.K.R. macroscopica e la R.W. ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. X, n. 6, pag. 1214.

SABATUCCI M. (Istituto d'Igiene, Roma): « La sierodiagnosi della sifilide mediante le reazioni di flocculazione ». Ricerche e Studi sulla Patologia del Ricambio, 1933, n. 1-2, pag. 14.

BARBATO M. (R. Istituto Fisioterapico Ospitaliero S. Maria e S. Gallicano, Roma): « Esperienze sulla reazione di Urechia e Retezeanu per la sierodiagnosi della sifilide ». Annali d'Igiene, 1933, n. 6, pag. 432.

SCIARRA O.: « Nuova tecnica della mia sierodiagnosi della sifilide attiva (R.S.) ». Diagnostica e Tecnica di Laboratorio, 1933, n. 2, pag. 97.

DE SANCTIS MONALDI T.: « Valore pratico della reazione « Citochol » di Sachs e Witebsky per la diagnosi della sifilide ». La Riforma Medica, 1933, n. 32, pag. 1202.

RENZETTI G. (Clinica Neurologica, Bari): « La reazione di Sachs-Witebsky sul liquido cefalorachidiano ». Bollettino ed Atti dell'Accademia Pugliese di Scienze, 1933, n. 2, pag. 85.

CHIMENTI A. (Clinica Ostetrico-Ginecologica, Bari): « La reazione di Sachs-Witebsky II per la sierodiagnosi della lue ». Biologia Sperimentale, 1933, n. 3, pag. 274.

CANTANI F.: « Nuovi tipi di flocculoscopii per applicazioni sierodiagnostiche ». Diagnostica e Tecnica di Laboratorio, 1933, n. 4, pag. 294.

RORDORF R. (Istituto d'Igiene, Napoli): Ricerche sui fenomeni di precipitazione dei sieri tubercolotici ». La Riforma Medica, 1933, n. 33, pag. 1244.

CATTANEO L. e FIESCHI A. (Clinica Medica, Pavia): « Sostanze idrocarbonate e reazioni precipitanti specifiche nei germi del gruppo dissenterico ». Atti e Memorie della Società Lombarda di Medicina, 1933, n. 10, pag. 589.

POLITO S. (Sanatorio Antitubercolare di Campo Inglese, Messina): « Reazione di fissazione del complemento nella tubercolosi ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 8, pag. 591.

SPICCA G. (Clinica Dermosifilopatica, Roma): « Sulla reazione di fissazione nello zoster e nella varicella ». La Riforma Medica, 1933, n. 31, pag. 1157.

DACHENA G. (Stazione Sperimentale per la Sardegna per le Malattie infettive del Bestiame, Sassari): « Agglutinazione reciproca dei tipi dei generi pasteurella e brucella ». Studi Sassaresi, 1933, n. 1, pag. 83.

MICHELETTI E. (Laboratorio di Micrografia e Batteriologia della Sanità Pubblica, Roma). « Ricerche sulla pluralità dei tipi sierologici del vibrione colerico ». Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1933, n. 1-2, pag. 23.

MICHELAZZI L. (Istituto di Patologia Generale, Pisa): « Antiemolisine ed antiagglutinine ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 7, pag. 505.

SANFILIPPO E. (Istituto di Patologia Speciale Medica, Catania): « Potere agglutinante del siero dei tubercolotici sui germi del gruppo Brucella ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 1, pag. 1.

PASTORE R. (Ospedale Maggiore, Bergamo): « Sul comportamento sierologico di alcuni stipiti di tifo ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 6, pag. 407.

KASPARIAN G. (Clinica del Lavoro, Milano): « La cura cloroformica dell'anchilostomo-anemia e la velocità di sedimentazione delle emazie ». Rivista Italiana di Terapia, 1933, n. 5, pag. 161.

GIANNELLI A.: « Contributo allo studio sul comportamento della velocità di sedimentazione dei globuli rossi in alcuni tubercolotici curati contemporaneamente col pnx monolaterale e con sali d'oro ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 5, pag. 329.

CARDARELLI G. e VITIELLO M. (Istituto di Anatomia Patologica, Napoli): « Ricerche sperimentali sulla specificità della reazione emoclasica nelle infezioni stafilococciche e streptococciche ». Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1933, N. 1-2, pag. 44.

MOSCHINI S. (Clinica Pediatrica, Roma): « Studio comparativo della velocità di sedimentazione delle emazie e della riserva alcalina nei bambini ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 6, pag. 413.

SCUDERI G. (Laboratorio Medico-Micrografico Provinciale, Reggio Calabria): « La velocità di sedimentazione dei globuli rossi nella anchilostomiasi ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 17, pag. 1311.

VACCINATION ET VACCINOTHÉRAPIE

LA TORRE P. (Ufficio Municipale d'Igiene, Siracusa): « Contributo allo studio dell'anatossivaccinazione ed immunità antidifterica ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 8, pag. 584.

PEPEU F. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Vaccinazione antidifterica con iniezioni ripetute o con dose unica? ». Terapia, 1933, n. 167, pag. 130.

GIUDICE A. (Laboratorio Medico-Micrografico, Venezia): « La vaccinazione antidifterica a Venezia nel 1930-31 ». Terapia, 1933, n. 165, p. 79.

CAZZAROLLI G.: « Contributo alla vaccinazione antidifterica ». Terapia, 1933, n. 164, pag. 39.

NASSO I. (Clinica Pediatrica, Milano): « Sulla vaccinazione antidifterica ». La Medicina Internazionale, 1933, n. 6, pag. 183.

PILLONI S. (Asolo): « L'infezione difterica nei vaccinati ». La Pediatria del Medico Pratico, 1933, n. 6, pag. 368.

COMBA C. (Clinica Pediatrica, Firenze): « Profilassi antidifterica con speciale riguardo alla vaccinazione ». Rivista di Clinica Pediatrica, 1933, n. 7, pag. 769.

PINTOZZI V. (Clinica Pediatrica, Firenze): « Osservazioni sulla vaccinazione antidifterica con anatossina di Ramon ». Rivista di Clinica Pediatrica, 1933, n. 6, pag. 678.

SCARPA A. (Clinica Pediatrica, Padova): « Vaccinazione antidifterica mediante una sola iniezione di anatossina Ramon ». Rivista di Clinica Pediatrica, 1933, n. 3, pag. 282.

BELLI C. M.: « La vaccinazione antidifterica con dose unica di anatossina ». Rinascenza Medica, 1933, n. 16, pag. 369.

SUSIN G. M.: « Tubercolinoterapia nell'infanzia ». Terapia, 1933, n. 168, pag. 166.

FANTI G. (R. Clinica Pediatrica, Bologna): « Alcuni controlli clinici dell'impiego dell'antigene metilico nella cura delle affezioni tubercolari polmonari con particolare riguardo all'infanzia ». Gazzetta Internazionale di Medicina e Chirurgia, 1933, n. 12, pag. 362.

ACCORIMBONI M. e RE E. (Sanatori Popolari Milanesi in Prasomaso, Sondrio): « Contributo al trattamento della tubercolosi con l'antigene metilico ». Il Giornale di Tisiologia, 1933, n. 6, pag. 133.

RAGAZZI C. A. (Ufficio d'Igiene, Milano): « L'impiego pratico della vaccinazione antitubercolare ». Omnia Medica, 1933, n. 3, pag. 7.

MARAGLIANO E.: « La tecnica della immunizzazione tubercolare con bacilli morti (I.B.M.) ». La Riforma Medica, 1933, n. 32, pag. 1211.

ALESTRA L. (Clinica Medica, Bologna): « Sull'uso del vaccino lisato nella terapia delle infezioni tifo-paratifiche ». Rivista Italiana di Terapia, 1933, n. 2, pag. 41.

CRISPINI G.: « Importanza dei portatori nella epidemiologia delle infezioni tifoidi. Profilassi, Sterilizzazione con l'enterovaccino I.S.M. ». Terapia, 1933, n. 166, pag. 115.

PLATANIA G. (Medico Provinciale, Venezia): « La vaccinazione antitifica nella profilassi della febbre tifoide ». Medicina Nuova, 1933, n. 13, pag. 211.

RAMAZZOTTI G. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « La Schiavina o vaiolo ovino. – Vaccinazione e sieroterapia contro la Schiavina. Incoraggianti risultati raggiunti in esperimenti di vaccinazione col virus del vaiolo ovino trattato con la saponina ». Clinica Veterinaria, 1933, n. 7, pag. 497.

GREGORINI R.: Esito delle vaccinazioni anti-influenzali col metodo Lanfranchi nel Reggimento Cavalleggeri "Saluzzo" ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 6, pag. 253.

FERRARI F.: « Contributo alla vaccinoterapia precoce nella pertosse ». Terapia, 1933, n. 166, pag. 107.

DI MAURO S. (Ospedale Civile Garibaldi, Catania): « Rilievi sugli esiti della malarioterapia in alcuni casi di paralisi progressiva ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 5, pag. 358.

FERRANINI A.: « La vaccinazione nella sede d'ingresso delle infezioni ». Riforma Medica, 1933, n. 1, pag. 15.

SIVORI L. (Istituto Maragliano, Genova): « L'immunizzazione mista attiva e passiva per via gastrica ». Riforma Medica, 1933, n. 21, p. 787.

MORI N.: « L'isopatinoprofilassi del Barbone bufalino ». Profilassi, 1933, n. 6, pag. 190.

RUGGIERI E. (Clinica Chirurgica, Bologna): « L'antivirusterapia nelle peritoniti acute sperimentali, in rapporto al blocco del sistema reticolo-endoteliale ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 28, pag. 1083.

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA

SEZIONE ITALIANA

BIBLIOGRAPHIE MICROBIOLOGIQUE ITALIENNE

1933

ACTINOMYCOSE ET LÈPRE

COLELLA C. (R. Istituto Superiore di Medicina Veterinaria, Napoli): « Ulteriori ricerche su una streptotricea cromogena isolata da deiezioni di cavallo ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 4, pag. 77.

ANGELUCCI N. (Istituto di Patologia Generale, Genova): « Su alcuni casi di actinobacillosi. Contributo clinico e sperimentale ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 6, pag. 248.

DI FEDE N.: « Un caso raro di congiuntivite actinomicotica ». Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1933, n. 28, pag. 868.

MENZANI C. (Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Tre Venezie, Padova): « Di alcune localizzazioni actinobacillari all'apparato sessuale ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 4, pag. 138.

GANORA R. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Notizie sulla climatologia e nosografia dell'Etiopia occidentale e sulla locale diffusione e terapia della lebbra ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 7, pag. 401.

COTTINI G. B. (Clinica Dermosifilopatica, Pavia): « Contributo allo studio di tre casi di lepra con particolare riguardo alla bacillemia ». Giornale Italiano di Dermatologia e Sifilologia, 1933, n. 1, pag. 84.

LEIGHEB V. (Clinica Dermosifilopatica, Genova): « Lepra e potere lipolitico del siero di sangue ». Giornale Italiano di Dermatologia e Sifilologia, 1933, n. 1, pag. 114.

BRUCELLOSES

GRANDI G. (Clinica Medica Veterinaria, Bologna): « Sull'infezione brucellare nel cane ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 7, pag. 305.

HANAU G.: « La Brucellosi ». Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1933, n. 2, pag. 33.

PALTRINIERI S.: (Clinica Medica Veterinaria, Bologna): « A proposito dei brodo-filtrati specifici quale metodo di differenziazione dei germi del genere Brucella ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 3, pag. 85.

TERMANINI R.: « Sull'efficacia della cura Brauer nell'aborto infettivo ». Profilassi, 1933, n. 2, pag. 47.

MAMELI I.: « L'alimentazione lattea in Sardegna e suo rapporto con la brucellosi umana ». Profilassi, 1933, n. 6, pag. 204.

ALESSANDRINI A. e PACELLI M.: « La profilassi antibrucellare nell'uomo ». La Rivista Sanitaria, 1933, n. 3, pag. 75.

BASILE G.: « Su alcune manifestazioni dell'infezione melitense ». Rivista Sanitaria, 1933, n. 6, pag. 181.

SEREN E. (Istituto di Patologia e Clinica Veterinaria, Bologna): « Le Brucellosi umane di laboratorio ed attuali criteri eziologici differenziali. Descrizione di una infezione umana di probabile provenienza equina ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 2, pag. 49 e n. 3, pag. 98.

PAOLANTONIO U. (Ospedale Civile, Aquila): « Su di una rara complicazione polmonare nella febbre di Malta ». Progressi di Terapia, 1933, n. 4, pag. 159.

PENNETTI G.: « Contributi recenti sulle brucellosi ». Riforma Medica, 1933, n. 3, pag. 97.

JECARELLI E. (Ospedale Civile, Macerata): « I primi casi di febbre ondulante nella Provincia di Macerata ». Annali d'Igiene, 1933, n. 5, pag. 344.

MANGHISI F. (Istituto d'Igiene, Bari): « Sulla diffusione delle brucellosi in Procincia di Bari ». Annali d'Igiene, 1933, n. 5, pag. 339.

— (Istituto d'Igiene, Bari): « Sulla diffusione delle brucellosi in Provincia di Bari ». Bollettino ed Atti dell'Accademia Pugliese di Scienze, 1933, n. 2, pag. 101.

SANGIORGI G. (Istituto d'Igiene, Bari): « Febbre ondulante da Br. parabortus in Provincia di Bari ». Pathologica, 1933, n. 503, pag. 619.

LIDDO S. (Istituto d'Igiene, Bari): « Brucellosi da paramelitense nella Provincia di Bari ». Bollettino ed Atti dell'Accademia Pugliese di Scienze, 1933, n. 3, pag. 180.

DISSOCIATION ET VARIATION DES GERMES

CASTELLI G. D. (Istituto d'Igiene, Padova): « Fenomeni dissociativi del bacillo del tifo nei portatori ». Giornale di Medicina Militare, 1933, n. 4, pag. 248.

NOSOTTI N. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Contributo sperimentale alle variazioni e mutazioni del bacillo di Eberth, del bacillo paratifo B, del bacillo di Shiga quando vengono coltivati in presenza d'immunsiero ». Bollettino dell'I.S.M., 1933, n. 5, pag. 317.

DE ANTONI V. (Clinica Medica, Roma): « Sulla possibilità di trasformazioni biologiche e culturali del b. di Eberth ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 5, pag. 381.

CORMIO A. (Istituto d'Igiene, Pisa): « Su alcune delle condizioni nelle quali si ottengono bacilli asporigeni del carbonchio, vaccini, dissociazioni e mutazioni ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 4, pag. 657.

MAZZETTI G. (Istituto d'Igiene, Siena): « Varianti nella capacità riproduttiva *in vitro* del bacillo di Koch ». Giornale di Batteriologia ed Immunologia, 1933, n. 2, pag. 267.

BONEZZI G. (Istituto di Patologia Generale, Pavia): « Variazioni delle proprietà biologiche di alcuni ceppi di bacilli dissenterici studiate colle culture motocitogenetiche ». Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia, 1933, n. 1, pag. 85.

TROSSARELLI L. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Fenomeni di dissociazione del *Bacterium pyocianeum* ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 4, pag. 800.

INFECTIONS À COCCI

LUCCHINI C. (Clinica Medica, Milano): « Setticemie: Diagnosi clinica e reperto batteriologico (con particolare riguardo alle forme streptococciche) ». La Clinica Medica Italiana, 1933, n. 1, pag. 43.

CHINI V. e MAGRASSI F. (Clinica Medica, Roma): « Ricerche sperimentali sul tropismo elettivo degli streptococchi con particolare riferimento all'artrotropismo ». Bollettino I.S.M., 1933, n. 2, pag. 148.

FILZI A. (Clinica Pediatrica, Modena): « Contributo allo studio della streptococcemia nell'infanzia. Un caso di streptococcemia d'origine dentaria ». Clinica Padiatrica, 1933, n. 6, pag. 431.

VIGLIETTA C. (Clinica Pediatrica, Palermo): « Un caso di sepsi pura da *streptococcus viridans* a decorso tifoide seguito da guarigione ». Minerva Medica, 1933, n. 3, pag. 98.

LEVI M. (Istituto di Anatomia Patologica, Firenze): « Ricerche sui tipi di diplococco nella polmonite lobare ». Policlinico, sez. medica, 1933, n. 1, pag. 38.

CIANCI V. e VITIELLO M. (Istituto d'Igiene, Napoli): « La glicemia del coniglio nella infezione sperimentale da pneumococco ». Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1933, n. V-VI, pag. 311.

SOSTEGNI A. (Istituto Ospedalieri, Milano): « Sulla peritonite pneumococcica ». Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1933, n. 3, pag. 67.

SANG ET GROUPES SANGUINS

ANGELERI C., BATTISTINI S. e ROBECCHI A. (Clinica Medica, Torino): « Il potere isoagglutinante del siero nelle malattie reumatiche e le sue variazioni in seguito alla fangoterapia ». Rivista di Idroclimatologia, Talassologia e Terapia Fisica, 1933, n. 3, pag. 114.

TENEFF S. (Clinica Chirurgica, Torino): « Sulla patogenesi di alcuni disturbi della trasfusione di sangue e stimolazione specifica degli isoagglutinogeni ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. X, n. 6, pag. 1190.

LIVERIERO E. (Clinica Otorinolaringoiatrica, Torino): « Sistema reticolo-endoteliale e produzione delle isoagglutinine ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 5, pag. 1002.

PULCHER C. (Istituto di Patologia Generale, Torino): « Isoagglutinazione e carica elettrica dei corpuscoli rossi ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 1, pag. 3.

BERGONZINI M. (Istituto Sieroterapico Nazionale, Napoli): « Ricerche sulla isoagglutinazione eseguite in campo oscuro ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 2, pag. 246.

LATTES L. (Istituto di Medicina Legale, Modena): « Sulla preparazione dei seri anti-M ed anti-N ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, pag. 183.

NICOLETTI F. (Istituto di Medicina Legale, Palermo): « Sulle qualità sierologiche M e N di Landsteiner e Levine ». Rivista di Patologia Sperimentale, 1933, n. 1, pag. 8.

SPIROCHETOSES

Truffi G. (Clinica Dermosifilopatica, Padova): « Esperienze di localizzazione delle spirochete pallide circolanti ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 1, pag. 91.

Zanetti G. (Istituto di Anatomia Patologica, Padova): « Spirochetosi universale in bambino eredoluetico ». Bollettino della Società Italiana di Padiatria, 1933, n. 2, pag. 186.

Satta E. (Laboratorio Provinciale d'Igiene, Vercelli): « Sopra un caso di *Broncospirochetosi Emorragica* ». Igiene Moderna, 1933, n. 2, pagina 49.

Mattei A. (Ospedale « Antonio Cecchi », Villaggio Duca degli Abruzzi): « La febbre ricorrente nella Somalia Italiana ». Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1933, N. 1-2, pag. 49

Cappellini I. e Berzi A. (R. Arcispedale di S. Maria Nuova, Firenze): « Sopra alcuni casi di spirochetosi ittero-emorragica osservati a Firenze ». Giornale di Clinica Medica, 1933, n. 1, pag. 56.

Colognese G. (Ospedale Psichiatrico Provinciale, Padova): « Un caso di sodòku in parkinsoniano post-encefalitico. » Giornale Medico dell'Alto Adige, 1933, n. 2, pag. 144.

La Bruna A. (R. Università, Catania): « A proposito di un caso di sodòku ». Gazzetta Medica di Roma, 1933, n. 5, pag. 133.

TECHNIQUE BACTERIOLOGIQUE

Cerza L. (Clinica Pediatrica, Napoli): « Sulla diagnosi batteriologica della pertosse ». La Pediatria, 1933, n. 5, pag. 601.

Denes G. (Laboratorio Micrografico Provinciale, Padova): « La diagnosi microscopica della infezione data dal bacillo Bordet-Gengou (pertosse) ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 25, pag. 893.

De Nunno R. (Clinica Medica, Napoli): « Nuovo metodo di concentrazione del contenuto microbico dei liquidi organici per l'esame batterioscopico, culturale e biologico ». La Riforma Medica, 1933, n. 25, pag. 943.

Pinetti P. (Clinica Dermosifilopatica, Cagliari): « Su di un nuovo metodo di colorazione del treponema pallidum ». Diagnostica e Tecnica di Laboratorio, 1933, n. 3, pag. 200.

PAPA G.: « Colorazione del bacillo difterico ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 28, pag. 1102.

CERRUTI G. (Stazione Sperimentale della Sardegna per le malattie infettive del bestiame, Cagliari): « Contributo allo studio del metodo di colorazione di Stévenel modificato da Zottner ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, fasc. 3, pag. 104.

B. DE KOCH ET TUBERCULOSE

NINNI C.: « La prova biologica della tubercolosi per inoculazione nelle ghiandole linfatiche cervicali delila cavia ed i suoi vantaggi ». Rivista di Patologia e Clinica della Tubercolosi, 1933, n. 5, pagina 365.

VERCESI R. e MERENDA P. (Istituto Benito Mussolini, Roma): « Sul comportamento della infezione tubercolare sperimentale delle cavie trattate con ormoni gravidici ». Rivista Medico-Sociale della Tubercolosi, 1933, n. 1, pag. 42.

MASSIERI A. (Istituto di Patologia e Clinica Medica Veterinaria, Camerino): « La tubercolosi sperimentale dei polli trasmessa per via intraepatica ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 1, pag. 5.

LEINATI L.: « Odierne vedute sulla patogenesi della tubercolosi negli animali domestici ». Il Nuovo Ercolani, 1933, n. 7, pag. 124.

CORMIO A. (Istituto d'Igiene, Pisa): « Sul comportamento del bacillo della tubercolosi bovina nei polli ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 5, pag. 937.

DE ANTONI V. (Clinica Medica, Roma): « La diagnosi batteriologica della tubercolosi mediante inoculazione sottodurale nella cavia ». Policlinico sez. pratica, 1933, n. 19, pag. 725.

GISMONDI A. (Ospedali Civili, Sampierdarena): « Una nuova entità morbosa nei vaccinati con B.C.G.-La Becegite ». La Pratica Pediatrica 1933, n. 1, pag. 3.

GRANATA G. (Clinica Medica Veterinaria, Milano): « Bacilli tubercolari avirulenti e « Esotubercolina Finzi » (E.T.F.) ». Profilassi, 1933, n. 4, pag. 117.

CORMIO A. (Istituto d'Igiene, Pisa): « Sulla frequenza del bacillo tubercolare nei gangli normali dei bovini e dei suini ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 7, pag. 481.

TULINI F. (Sanatori Popolari Milanesi, Prasomaso): « Può il rene clinicamente sano di malati di tubercolosi polmonare eliminare bacilli di Koch? ». Sanatorium, 1933, n. 12, pag. 22.

COSTANZI F. e BOLLI E. V. (Clinica Medica, Perugia): « Sulla bacillemia tubercolare: ricerche culturali e biologiche ». La Diagnosi, 1933, fasc. CXXIX, pag. 1 e fasc. CXXX, pag. 21.

NORSA G.: « Bacillemia tubercolare in infezioni non tubercolari ». Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1933, n. 11, pag. 321.

SCHIAVO E. (Istituto di Microbiologia, Milano): « Sull'etiologia tubercolare del reumatismo articolare acuto ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 5, pag. 372.

SIGON M. (Clinica Medica, Genova): « Della bacillemia tubercolare e dei metodi per dimostrarla ». Sanatorium, 1933, n. 11, pag. 4.

PIETRONI G. e BUONOMINI G. (Istituto di Patologia Speciale Medica, Siena): « L'importanza pratica della ricerca del bacillo di Koch nel sangue: Ricerche personali con il metodo di Löwenstein ». Rivista di Patologia e Clinica della Tubercolosi, 1933, n. 1, pag. 33.

ZAPPIA M. (Istituto d'Igiene, Napoli): « La bacillemia tubercolare studiata con il metodo di Löwenstein. Nota 1°. La bacillemia nei portatori di complesso primario (Ranke) e in individui a contatto con tubercolotici ». La Riforma Medica, n. 32, 1933, pag. 1198.

DE BLASIO R.: « Ultravirus tubercolare e tuberculidi ». Rinascenza Medica, 1933, n. 11, pag. 249.

AGUECI A. (Ospedali Riuniti, Venezia): « Sulla migrazione transplacentare del bacillo di Koch ». Pathologica, 1933, n. 300, pag. 413.

TRAMONTANO V. (Istituto di Anatomia Patologica, Napoli): « Le alterazioni provocate alle cavie con l'ultravirus e nell'eredità tubercolare ». Pathologica, 1933, n. 500, pag. 393.

NINNI C.: « L'ultravirus tubercolare e la sua interpretazione ». Pathologica, 1933, n. 498, pag. 221.

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA

SEZIONE ITALIANA

BIBLIOGRAPHIE MICROBIOLOGIQUE ITALIENNE

1933

ACTIONS PATHOGÈNES EXERCÉES PAR LES MICROBES

PEZCOLLER A. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Sulla presunta azione organotropa degli estratti d'organo ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 3, pag. 646.

SEGRE R. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Osservazioni morfologiche sulla laringe e trachea durante le infezioni sperimentali ematogene ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 3, pag. 511.

EINAUDI M. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Contributo allo studio della flora microbica dell'omento nell'ulcera e nel cancro dello stomaco ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 289.

CASCELLI G. (Consorzio Provinciale Antitubercolare, Napoli): « Pleurite purulenta da paratetragene zoogleico ». Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1933, n. 29, pag. 899.

MUSSA B. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Le meningiti non tubercolari ». Clinica ed Igiene Infantile, 1933, n. 7, pag. 313.

REZZESI F. D. (Istituto di Patologia Generale, Bologna): « La infezione da *Bacterium Monocytogenes* e il problema del monocite ». Nota II. Haematologica, 1933, n. 4, pag. 287.

MARENGO U. (Istituto d'Igiene, Modena): « Persistenza ed attenuazione della virulenza dei germi sulla pelle integra dei conigli ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 8, pag. 1452.

— (Istituto d'Igiene, Modena): « A proposito del passaggio dei germi patogeni attraverso la cute integra dei conigli ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 8, pag. 1448.

TASSI L. (Istituto d'Igiene, Pisa): « Sui microrganismi patogeni che si riscontrano nella milza dei bovini sani ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 5, pag. 992.

MIRCOLI D. (Istituto di Patologia Generale, Bologna): « Influenza delle infezioni da piogeni sul decorso dell'avitaminosi rachitica ». Pathologica, 1933, n. 505, pag. 788.

ROCCHI F. (Clinica delle Malattie Infettive e Contagiose, Roma): « Nuovo contributo alle ricerche sulla eziologia della parotite epidemica ». Annali d'Igiene, 1933, n. 9, pag. 652.

ALLERGIE ET REACTIONS ALLERGIQUES

MAGLIULO L. (Clinica Medica, Napoli): « Sul comportamento dell'indice refrattometrico e del pH del siero nella reazione tubercolinica ». Fisiologia e Medicina, 1933, n. 9, pag. 628.

DEAMBROGIO L. (Clinica Medica Veterinaria, Milano): « La prova intramuscolare con « Esotubercolina » (E.T.F.) ottenuta da un nuovo ceppo bovino, nella diagnosi della tubercolosi bovina ». Profilassi, 1933, n. 7, pag. 224.

FRANCU M. (Istituto di Patologia Sperimentale Veterinaria, Milano): « L'« Esotubercolina Finzi » (E.T.F.) e la tubercolina bruta nella diagnosi della tubercolosi in patologia comparata ». Pathologica, 1933, n. 504, pag. 716.

MAZZANTI C. e LEVI C. (Clinica Dermosifilopatica, Firenze): « Osservazioni di confronto sulle reazioni cutanee alla tubercolina (prova epi-e intracutanea) e sulla reazione di deviazione del complemento secondo Besredka, eseguite in malati affetti da tubercolosi cutanea, viscerale e da dermatosi varie ». Il Dermosifilografo, 1933, n. 8, pag. 405.

ANTONELLI G. e PANAGIA A. (Policlinico Umberto I, Roma): « Sul valore della intradermoreazione e della eosinofilia sanguigna nella diagnosi della ciste da echinococco e considerazioni intorno ai rapporti fra eosinofilia e parassiti intestinali ». Riforma Medica, 1933, n. 26, pag. 982.

DOCIMO L. (Clinica Chirurgica, Bologna): « L'influenza del parathormone sullo schock anafilattico ». Giornale di Clinica Medica, 1933, N. 10, pag. 962.

PETRAGNANI G. (Istituto di Igiene, Siena): « L'anafilassi nell'immunità ». Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1933, n. 3, pag. 144.

Culmone G. B. (Istituto di Patologia Chirurgica, Roma): « Anafilassi ed ulcera dello stomaco ». Il Policlinico, sez. chirurgica, 1933, n. 6, pag. 297.

Fiandaca S. (Clinica Medica, Palermo): « Fenomeni anafilattici da insulina ». Riforma Medica, 1933, n. 38, pag. 1423.

Trabattoni C. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Ancora sull'allergia al virus vaccinico delle cavie ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 9, pag. 705.

Chini V. (Clinica Medica, Roma): « Ricerche sperimentali sulle reazioni articolari allergiche e sulla possibilità di un artrotropismo elettivo degli allergeni ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 9, pag. 657.

Ceresa P. (Clinica Pediatrica, Genova): « Tentativi di cutireazione e di intradermoreazione nella pertosse ». Clinica ed Igiene Infantile, 1933, n. 7, pag. 353.

Onesti V. (Clinica Pediatrica, Parma): « Sulla diversa reattività cutanea alla tossina difterica a seconda del metodo d'inoculazione adoperato ». Bollettino della Società Italiana di Padiatria, 1933, n. 4-5, pag. 420.

Pintozzi V. (Clinica Pediatrica, Parma): « Ricerche e deduzioni sull'anatossireazione di Zoeller ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 8, pag. 632.

Rocchi F. (Clinica delle Malattie Infettive e Contagiose, Roma): « Ricerche sulla natura del fenomeno di estinzione di Schultz e Charlton nella scarlattina ». Rivista Ospedaliera, 1933, n. 10, pagina 329.

Bidoli L. (Clinica Pediatrica, Padova): « Il significato immunitario del fenomeno di Schultz-Charlton ». Rivista di Clinica Pediatrica, 1933, n. 5, pag. 552.

Cassuto N. (Istituto di Patologia Generale, Firenze): « Il fenomeno di Sanarelli-Schwartzman nell'occhio e negli annessi oculari ». Lo Sperimentale, 1933, n. 2, pag. 191.

— Istituto di Patologia Generale, Firenze): « Modificazioni della manifestazione del fenomeno di Sanarelli-Schwartzman in rapporto alle condizioni di permeabilità dei tessuti ». Lo Sperimentale, 1933, n. 2, pag. 211.

— (Istituto di Patologia Generale, Firenze): « Il fenomeno di Sanarelli-Schwartzman ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 12, pag. 787.

Fiorito G. (Istituto di Patologia Generale, Catania): « Ricerche sulla reazione emorragica da filtrati batterici (fenomeno di Schwartzman) ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 4, pag. 616.

Michelazzi L. (Istituto di Patologia Generale, Pisa): « Sopra la natura e la aspecificità del fenomeno di Shwartzmann ». Pathologica, 1933, n. 504, pag. 704.

ANAEROBES ET MALADIES À ANAEROBES

Monti M. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Sul potere curativo e preventivo del liquor nella intossicazione tetanica ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 8, pag. 591.

Nappi P. (Consorzio Antitubercolare della Provincia di Napoli): « Su di un caso di tetano ». Terapia, 1933, n. 164, pag. 40.

Sostegni A. (Istituti Ospitalieri, Milano): « Infezione tetanica e ustionati da corrente elettrica ». Pensiero Medico, 1933, n. 1, pag. 19.

Dal Santo B. (Ospedale Civile, Verona): « Considerazioni su alcuni casi di gangrena gassosa da iniezioni ipodermiche e da ipodermoclisi ». Giornale Medico dell'Alto Adige, 1933, n. 4, pag. 296.

Carnot P.: « Setticemia emolitica da perfringens ». Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1933, n. 37, pag. 1160.

BIOLOGIE DES GERMES

Cerruti C. (Stazione Sperimentale della Sardegna per le malattie infettive del bestiame, Cagliari): « Sull'azione della bile sul bacillo del mal rossino ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 5, pag. 191.

Lanfranchi F. (Istituto di Patologia Generale, Bologna): « Ricerche sul pirogene batterico. - 1°) Reazione comparativa delle varie specie animali verso il pirogene batterico ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 7, pag. 281 e n. 8 e n. 9.

Parrino G. (Istituto d'Igiene, Palermo): « Influenza del pH del terreno di coltura su alcune proprietà biologiche del V. del colera ». Annali d'Igiene, 1933, n. 8, pag. 558.

Mazza F. P. e Cimmino A. (Istituto di Chimica Biologica, Napoli): « Sull'attività deidrogenasica del B. coli communis sugli acidi grassi su-

periori ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 4, pag. 531

AMELIO F. (Istituto di Patologia Medica, Napoli): « Azione del bacillo della tubercolosi sul meta-di-nitro-benzolo ». Gazzetta Internazionale di Medicina e Chirurgia, 1933, n. 9, pag. 263.

BERGONZINI M. (Istituto Sieroterapico Nazionale, Napoli): « Sulla formazione di acido ossalico nelle microculture tubercolari ». Bollettino della Società di Biologia Sperimentale, 1933, n. 4, pag. 527.

NEPPI P. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « L'azione dell'endocorticalina sui microorganismi ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 9, pag. 692.

FROLA G. (Istituto di Patologia Generale, Genova): « Sulla migrazione dei germi attraverso gli ultrafiltri ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 9, pag. 685.

CASTELLANA A.: « Osservazioni sul comportamento dei globuli rossi in presenza di batteri ». Cultura Medica Moderna, 1933, n. 9, pag. 331.

PALTRINIERI S. e PALTRINIERI G. (Clinica Medica Veterinaria, Bologna): « Comportamento di culture di batteri appartenenti al gruppo *Brucella* di fronte a dosi progressive di raggi Roentgen ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 10, pag. 409.

IZAR G. e FANULARI S. (Clinica Medica, Messina): « Sulla azione biologica delle onde corte. Nota IV. – Azione su alcuni germi ». Riforma Medica, 1933, n. 40, pag. 1489.

DE GAETANI G. F. (Istituto di Patologia Generale, Catania): « Influenza dell'indolo e dello scatolo sullo sviluppo del bacillo tubercolare ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 4, pagina 621.

CASERIO E. (Istituto d'Igiene, Pavia): « Influenza dei bromati e dei fosfati come catalizzatori nello sviluppo del *Saccaromyces cerevisiae* ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 10, pag. 742.

BRUCELLOSES

CEREDI A. (Ufficio d'Igiene, Rimini): « Osservazioni e note sulla epidemiologia della febbre ondulante ». Igiene Moderna, 1933, n. 10, pag. 375.

SEGNI G. (Ufficio d'Igiene, Firenze): « Un focolaio di brucellósi alle porte di Firenze ». Igiene Moderna, 1933, n. 11, pag. 419.

LECCHINI L. e TOZZI G. (Clinica Medica, Siena): « Su di una epidemia di febbre ondulante ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 4, pag. 748.

VALLA G. (Clinica Medica Veterinaria, Bologna): « Sulla recettività del gatto alle Brucellosi ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 11, pag. 458.

AIELLO L. (Istituto di Anatomia Patologica, Palermo): « Studi sulle brucellosi. – Nota II. Brucellosi e tubercolosi (Tessuto granulomatoso similtubercolare nelle brucellosi) ». Riforma Medica, 1933, n. 43, pag. 1611.

CASANOVA F. e D'IGNAZIO C. (Clinica Medica, Padova): « Endocardite vegetante aortica da brucella melitense ». Minerva Medica, 1933, n. 33, pag. 209.

SCETTA G.: « Sulle differenze tra micrococco melitense e bacillo di Bang ». Gazzetta Internazionale di Medicina e Chirurgia, 1933, n. 16, pagina 499.

CHIMIOTHÉRAPIE

LUCISANO A. (Istituto Diagnostico, Reggio Calabria): « L'azione dell'Atebrina e dell'Atebrina-Plasmochina nelle infezioni malariche ». Rinascenza Medica, 1933, n. 18, pag. 425.

JERACE F. e GIOVANNOLA A. (Stazione Sperimentale per la lotta antimalarica, Roma): « L'azione sterilizzante della plasmochina sui gameti dei parassiti malarigeni e sua importanza profilattica ». Rivista di Malariologia, 1933, n. 3, pag. 457.

LEGA G. e CASINI G. (Scuola Superiore di Malariologia, Roma): « L'azione della chinina e della plasmochina sui gametociti della malaria ». Rivista di Malariologia, 1933, n. 4, pag. 701.

CREMONESE G.: « La Immun-Metallo-Terapia ». Rivista Ospedaliera, 1933, n. 1, pag. 1.

BRACCHETTI G. (Istituto Sieroterapico Milanese, Milano): « Indagini batteriologiche sull'efficacia dei medicinali che realizzano il sinergismo dei metalli colloidali e degli arsenobenzoli nelle malattie della bocca ». Terapia, 1933, n. 163, pag. 9.

CORSONELLO P.: « Il bismuto nella cura della sifilide ». Medicina Nuova, N. 14, pag. 243.

PALMERA U. (Ospedale Militare, Verona): « Terapia acridinica ed infezione blenorragica ». Il Dermosifilografo, 1933, n. 4, pag. 210.

CIABATTI F.: « L'acridinoterapia nella sepsi puerperale ». Il Nuovo Ercolani, 1933, n. 11, pag. 211.

STEPHANI J.: « Contributo allo studio della posologia della Sanocrysina ». Sanatorium, 1933, n. 12, pag. 24.

GUALDI A. (Istituto di Tisiologia Cicconardi, Napoli): « Azione dell'auroterapia sulla tubercolosi polmonare in infermi luetici e malarici ». Rinascenza Medica, 1933, n. 21, pag. 495.

ORLANDO R.: « Contributo alla terapia della cervicite gonococcica con iniezioni in situ di argento colloidale ». Terapia, 1933, n. 168, pag. 174.

MOLINARI E. (Ospedale Umberto I, Monza): « Sopra due casi di meningite cerebro-spinale epidemica curati e guariti con iniezioni endorachidee di argento colloidale elettrico ». Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1933, n. 14, pag. 419.

SCHIOPPA L. (Istituto d'Igiene, Pavia): « Ricerche sperimentali intorno ad alcuni quesiti concernenti l'azione oligodinamica battericida dell'argento ». Annali d'Igiene, 1933, n. 8, pag. 571.

GIUNTA G. (Clinica delle Malattie Tropicali, Roma): « Terapia dell'ulcera tropicale ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 8, pag. 514.

ZINGHI A. (Clinica Chirurgica Veterinaria, Bologna): « Sull'azione di alcuni colori di anilina impiegati a scopo curativo negli animali domestici ». Il Nuovo Ercolani, 1933, n. 8, pag. 141.

RONCORONI C. (Istituto di Patologia Speciale Medica, Parma): « Ricerche sull'azione battericida di alcune sostanze fotodinamiche ». Pathologica, 1933, n. 498, pag. 280.

JACONO J. e FORMICOLA P. (Clinica Medica, Napoli): « Sulla chemioterapia delle micosi. Nota II ». Rivista Italiana di Terapia, 1933, n. 7, pag. 241.

RISI A. (Istituto di Materia Medica, Napoli): « Sulla chemioterapia delle sostanze coloranti. – 1°) Com. ricerche tossicologiche sul Trypanrot, T. Blau e Wasserblau ». Rassegna di Terapia e Patologia Clinica, 1933, n. 8, pag. 491.

DIPHTÉRIE

AUCIELLO E. (Ospedale per le Malattie Contagiose, Napoli): « La difterite dell'adulto ». Rinascenza Medica, 1933, n. 14, pag. 325.

MOGGI D. (Clinica Pediatrica, Firenze): « Morbilità e mortalità per difte-

rite e fattori individuali ». Rivista di Clinica Pediatrica, 1933, n. 9, pag. 1055.

MOGGI D. (Clinica Pediatrica, Firenze): « Bacilli difterici e pseudodifterici nel naso del lattante ». Rivista di Clinica Pediatrica, 1933, n. 4, pag. 413.

ANAU E.: « Angina e laringite difterica in una bambina di 10 giorni ». Bollettino della Società Italiana di Padiatria, 1933, n. 2, pag. 259.

FOÀ A. (Clinica Pediatrica, Torino): « Sopra un caso di paralisi difterica in un bambino colpito di recente malattia di Heine Medin ». Bollettino della Società Italiana di Pediatria, 1933, n. 2, pag. 262.

COCCHI C. (Clinica Pediatrica, Firenze): « Ricerche sperimentali sulla patogenesi della paralisi difterica. – Parte II. Lipoidi cerebrali e tossina difterica ». Rivista di Clinica Pediatrica, 1933, n. 5, pag. 513.

RUSCIANI F.: « Sulla terapia della difterite ». La Rivista Sanitaria, 1933, n. 3, pag. 91.

IMMUNITÉ

CARLONI G. (Clinica Pediatrica, Cagliari): « Sulla trasmissione dell'immunità passiva dalla madre al feto ». Bollettino della Società Italiana di Pediatria, 1933, n. 4-5, pag. 451.

MARAGLIANO E.: « Sulla tecnica della immunizzazione preventiva dell'uomo contro la tubercolosi ». Annali dell'Istituto Maragliano, 1933, n. 1, pag. 12.

— « Il movimento immunitario contro la tubercolosi nei suoi fattori ». Annali dell'Istituto Maragliano, 1933, n. 1, pag. 3.

AMELIO F. (Istituto di Patologia Medica, Napoli): « Il comportamento del fenomeno di Koch e la resistenza alla infezione tubercolare in rapporto al blocco del sistema reticoloendoteliale ». Folia Medica, 1933, n. 18, pag. 1159.

PEPE G. (Clinica Medica, Napoli): « Variazioni degli anticorpi e degli antigeni nel siero di sangue dei tubercolotici durante la cura pneumotoracica ». Folia Medica, 1933, n. 10, pag. 660.

GIANOTTI M. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Equilibri delle difese immunitarie nella narcosi con protossido d'azoto ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 329.

BONINO M. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Equilibri delle difese immunitarie dell'organismo. Esperienze con l'infe-

zione sperimentale della cavia con *Bacterium prodigiosum.* ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 4, pag. 625.

MEANO C. (Ospedale Nuovo Municipale, Torino): « Sull'azione dell'estratto tonsillare verso gli streptococchi, gli stafilococchi, il batterio piocianeo e il *batterium coli* comune ». Gazzetta Media Lombarda, 1933, n. 8, pag. 9.

DE ANTONI V. e CARTOLARI C. (Clinica Medica, Roma): « Il liquoid quale inibitore del potere battericida del sangue nelle emoculture ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 8, pag. 618.

OROFINO A. (Ospedale « Ascalesi », Napoli): « Hanno le orine potere inibente sull'attività batterica? ». Folia Medica, 1933, n. 17, pag. 1141.

MELA B. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « L'infezione focale ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 5, pag. 1054.

GRONCHI V. (Istituto di Patologia Generale, Padova): « Rapporti fra lipoidi e reazioni immunitarie da ofiotossine ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 8, pag. 1593.

DADDI G. (Istituto d'Igiene, Siena): « Ricerche sul potere antigene dei lipoidi pigmentofori del b. prodigioso ». Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1933, n. 2, pag. 54.

MORICONI L. (Clinica Chirurgica, Pisa): « Ricerche di proprietà antigene del catgut ». Rassegna Internazionale di Clinica e Terapia, 1933, n. 19, pag. 942.

PETRAGNANI G. (Istituto d'Igiene, Siena): « Prime ricerche sulle proprietà antigeni del " fenolo batterico tbc. " ». Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1933, n. 3, pag. 147.

GROPPALI M. (Istituto d'Igiene, Milano): « Ricerche di controllo sull'affermato potere antigene delle amine ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 4, pag. 725.

RIGANO IRRERA D. (Istituto di Patologia Generale, Messina): « Sul rapporto tra potere complementare e potere opsonico del siero di sangue di animali iniettati con tossina stafilococcica ». Rivista di Patologia Sperimentale, 1933, vol. XI, n. 1-2, pag. 31.

— (Istituto di Patologia Generale, Messina): « Ricerche sperimentali sulla fagocitosi. Comportamento dei fagociti di animali trattati con tossina stafilococcica ». Rivista di Patologia Sperimentale, 1933, vol. XI, n. 1-2, pag. 23.

— (Istituto di Patologia Generale, Messina): « Il comportamento del-

l'attività fagocitaria per azione di filtrati di brodocultura di stafilococco introdotti nel cavo peritoneale ». Rivista di Patologia Sperimentale, 1933, vol. XI, n. 1-2, pag. 17.

GHIO A. (Clinica Pediatrica, Genova): « Azione dei R.U.V. sul potere complementare del siero di sangue di cavia ». Accademia Medica, 1933, n. 10, pag. 346.

TABANELLI M. (Clinica Chirurgica, Milano): « Mezzi per aumentare i poteri di difesa del peritoneo. Il comportamento della sierosa a difese esaltate nel corso di infezioni acute bacteriche sperimentali ». Archivio dell'Istituto Biochimico Italiano, 1933, n. 2, pag. 155.

INFECTIONS À COCCI

PALLOTTI A. (Istituto di Patologia Generale, Bologna): « Artrite sperimentale da *Diplococcus pneumoniae*. – I. Importanza del trauma sulla localizzazione articolare del *Diplococcus pneumoniae* durante la setticemia pneumococcica sperimentale ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 4, pag. 660.

— (Istituto di Patologia Generale, Bologna): « Artrite sperimentale da *Diplococcus pneumoniae*. – II. Influenza dei tipi sierologici del *Diplococcus pneumoniae* sulla localizzazione articolare durante la setticemia pneumococcica. ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 4, pag. 663.

FARIOLI A. (Clinica Pediatrica, Bologna): « Sulla presenza di pneumococchi attenuati nel liquido cefalo-rachideo di una bambina affetta da infezione pneumococcica con esito in guarigione ». Rivista di Clinica Pediatrica, 1933, n. 4, pag. 424.

BUSACCA A. (Ospedale Maggiore, Bergamo): « Le infezioni del cristallino da cocchi ». Bollettino d'Oculistica, 1933, n. 7, pag. 647.

MAINO M. (Istituto Biochimico Italiano, Milano): « Azione litica di alcuni sali biliari sul gonococco ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 7, pag. 1289.

LUSENA M. (Clinica Medica, Roma): « Ricerche sull'oculotropismo sperimentale negli streptococchi ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 10, pag. 780.

MARRI P. (Clinica Chirurgica, Siena): « Importanza degli enterococchi nella genesi degli adenoflemmoni del collo ». Il Policlinico, sez. chirurgica, 1933, n. 6, pag. 320.

D'Antona L.: « Ulteriore contributo alla conoscenza dell'attività patogena dell'enterococco. Pneumonite enterococcica ». Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1933, n. 2, pag. 48.

— (Istituto di Patologia Medica, Siena): « Endocardite enterococcica sperimentale ». Atti della R. Accademia dei Ficiosritici in Siena, 1933, n. 2, pag. 87.

Vittadini A. (Clinica Oculistica, Pavia): « Un caso letale di setticemia stafilococcica consecutiva ad orzaiolo meibomiano ». Bollettino di Oculistica, 1933, n. 7, pag. 683.

Galansino D. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Ricerche sperimentali sulla localizzazione elettiva dello stafilococco ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 5, pag. 945.

Mollo L. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Ricerche sull'equilibrio delle difese immunitarie e sull'elettività di localizzazione nell'infezione sperimentale da stafilococco piogeno aureo in seguito a trapianti successivi di rene in rene ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 5, pag. 893.

MYCOSES

Artom M. (Ospedale Civile, Verona): « Epidermomicosi da *Haplographium* ». Il Dermosifilografo, 1933, n. 4, pag. 203.

Tredici V. (Istituto Botanico, Pavia): « Sui condriosomi dei miceti ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 5, pag. 833.

Agostini A. e Ferrari A. (Istituto Botanico, Pavia): « Varietà di *Sarcopodium fuscum* parassita dell'uomo ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 5, pag. 832.

Lanfranchi F. (Istituto di Patologia Generale, Bologna): « Studio istologico della reazione del derma alla introduzione di *Cryptococcus hominis* ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 4, pag. 640.

Tedeschi C. (Ospedale Coloniale, Mogadiscio): « Nuovo elenco di miceti nei quadri della nosografia Somala ». Giornale italiano di malattie esotiche e tropicali, 1933, n. 9, pag. 237.

Del Magistris L. (Ospedali Riuniti, Napoli): « Micosi tonsillare e tifo addominale ». Giornale italiano di malattie esotiche e tropicali, 1933, n. 8, pag. 215.

CASTRONUOVO G.: « Micosi interne ed esterne e loro cura ». Giornale italiano di malattie esotiche e tropicali ed igiene coloniale, 1933, n. 8, pag. 197.

PEPE G. (Clinica Medica, Napoli): « La pseudotubercolosi polmonare da micosi ». Folia Medica, 1933, n. 11, pag. 721.

MOSCHELLA P. (Clinica Medica, Messina): « Moniliasi generalizzata a sede broncopolmonare ed enterocolica senza fatti setticemici ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 10, pag. 632.

SAGGESE V. (Clinica Pediatrica, Pisa): « Di alcuni reperti micologici nelle feci dei bambini ». Bollettino della Società Italiana di Padiatria, 1933, n. 4-5, pag. 539.

VELICOGNA A. (Clinica per le Malattie Professionali, Torino): « Ricerche micologiche nella pneumoconiosi ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. CXI, n. 5, pag. 1019.

DONATI D. (Istituto di Patologia Chirurgica, Bologna): « Aspergillosi sperimentale (*Aspergillus fumigatus*) ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 4, pag. 771.

CIARROCCHI L. (Clinica Dermosifilopatica, Roma): « Onicomicosi da mycotorula ». Giornale Italiano di Dermatologia e Sifilologia, 1933, n. 2, pag. 415.

DOLFINI G. E. (Istituto di Anatomia Patologica, Pavia): « La virulenza e l'azione patogena del *Geotrichum Candidum*. Studio sperimentale comparativo su tre ceppi. »Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 7, pag. 1347.

BESTA B. (Istituto di Anatomia Patologica, Pavia): « Le *Torulopsidacee* nella patologia umana ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 9, pag. 718.

GIARROCCHI L. (Clinica Dermosifilopatica, Roma): « Su un nuovo caso di onicomicosi da *Mycotorula onychophila* (Ciarrocchi) ». Fisiologia e Medicina, 1933, n. 10, pag. 705.

LIDDO S. (Istituto d'Igiene, Bari): « La *Blastocystis Hominis* nel tubo digerente delle mosche e nell'ambiente ». Pathologica, 1933, n. 496, pag. 116.

DELITALA P. e TAMPONI M. (Clinica Chirurgica, Sassari): « Micosi sperimentale del pancreas ». Studi Sassaresi, 1933, n. 5, pag. 437.

PALUDISME

Romby P. (Ospedale Militare, Cagliari): « Sulla biologia dei parassiti della malaria ». Giornale di Medicina Militare, 1933, pag. 761, n. 9.

— (Ospedale Militare, Cagliari): « Sulla biologia dei parassiti della malaria ». Giornale di Medicina Militare, 1933, n. 9, pag. 761.

Medulla C. (Ospedale Coloniale, Bengasi): « Sopra un caso di malaria terzana semplice recidiva complicata a febbre ittero- emoglobinurica ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 7, pag. 433.

Taddia L. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « La gambusie nella lotta antimalarica ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 7, pag. 422.

D'Alessandria E. (Istituto di Patologia Medica, Napoli): « La formula leucocitometrica nella malaria tropicale ». Giornale Italiano di malattie esotiche e tropicali, 1933, n. 8, pag. 209.

Mingazzini U. (Scuola Superiore di Malariologia, Roma): « Sulla comparsa di enzimi proteolitici nella infezione malarica ». Rivista di Malariologia, 1933, n. 3, pag. 478.

Padoan M. (Ospedale di Chioggia): « Ematemesi e distonia neuro-vegetativa a tipo ipervagotonico in infezione malarica cronica da *Plasmodium vivax* ». Rivista di Malariologia, 1933, n. 3, pag. 547.

Medulla C. (Ospedale Coloniale, Bengasi): « Considerazioni sopra i casi di malaria osservati in Ospedale dal 1929 al 1932 ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniale, 1933, n. 9, pag. 532.

Missiroli A. (Stazione Sperimentale per la lotta antimalarica, Roma): « Tipo epidemico delle febbri malariche nel nord d'Italia ». Rivista di Malariologia, 1933, n. 4, pag. 675.

Lucherini T. (Ospedale S. Spirito in Sassa, Roma): « Aumento di volume della milza nel periodo preaccessuale dell'infezione malarica primitiva inoculata a scopo terapeutico ». Rivista di Malariologia, 1933, n. 4, pag. 718.

Giglioli G. (Istituto di Anatomia Patologica, Pisa): « Contributo allo studio delle associazioni morbose della malaria: malaria e ileotifo; malaria e paratifo C ». Rivista di Malariologia, 1933, n. 4, pag. 708.

PARASSITOLOGIE

PENSO G. (Istituto di Parassitologia Medica, Roma): « Studi sull'Anchilostomiasi. I concimi chimici nella profilassi dell'Anchilostomiasi nelle campagne ». Annali d'Igiene, 1933, n. 5, pag. 352.

MOTTOLA F.: « Sulla diffusione dell'anchilostomiasi ». Rinascenza Medica, 1933, n. 14, pag. 329.

TRINCAS L. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Su di un focolaio di anchilostomiasi e ricerche sulla disseminazione delle uova del parassita a mezzo di gallinacci ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 8, pag. 465.

CAIZZONE G. (Clinica Medica, Messina): « Anchilostomiasi ». Gazzetta Medica Lombarda, 1933, n. 9, pag. 1.

PARONI G. (Clinica Pediatrica, Modena): « Contributo clinico alla conoscenza della balanditiosi umana nell'infanzia ». La Clinica Pediatrica, 1933, n. 9, pag. 736.

TEDESCHI C. (Ospedale di Mogadiscio): « Note sulla malacofauna della Somalia (Eil) e su di una nuova specie di assiminea. Primo caso di distosomiasi in Somalia ». Giornale italiano di malattie estociche e tropicali, 1933, n. 9, pag. 225.

PANAGIA A. (Istituto di Parassitologia Medica, Roma): « Contributo alla patogenesi della distomatosi ». Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1933, n. 3-4, vol. II, pag. 575.

DE MURO P.: « *Molineus vogelianus* spec. nov., nuovo nematode nell'intestino del *Perodicticus potto* (prosimi) ». Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1933, n. 5-6, pag. 316.

PANAGIA A. (Istituto di Parassitologia Medica, Roma): « Su di una nuova specie del gen. *Polydelphis* (P. mucronata) ». Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1933, n. 1-2, pag. 76.

VENERONI C.: « Distribuzione dei parassiti intestinali nel bassopiano Yemenita ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 7, pag. 398.

ALLEMANDI A. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Ricerche sulla presenza di gongilonemi nel tubo digestivo degli animali macellati in Modena». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 9, pag. 593.

FERRARESI U. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Sul parassi-

tismo intestinale dei volatili domestici ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 10, pag. 651.

SCADUTO P. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « La reazione di Yéfimow nella diagnosi di elmintiasi ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 9, pag. 563.

RUBBIANI U. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Echinococcosi in provincia di Modena nei bovini e suini ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 9, pag. 585.

LENCI L. (Istituto d'Igiene, Pisa): « Sui microrganismi che si riscontrano nella echinococcosi e distomatosi del bestiame e sullo sviluppo di alcuni germi patogeni nei liquidi filtrati dei due parassiti ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 5, pag. 1031.

RÉACTIONS IMMUNITAIRES ET SÉRO-DIAGNOSTIQUES

COLOMBO F. e BOLOGNA A. (Istituto di Patologia Medica, Milano): « Ricerche sulla sierodiagnosi della sifilide. – Nota III. La reazione di Dujarric de la Rivière per la sierodiagnosi della sifilide ». Gazzetta Internazionale di Medicina e Chirurgia, 1933, n. 19, pag. 580.

COSTANTINO S. (Clinica Dermosifilopatica, Messina): « Leishmaniosi cutanea e reazioni sierologiche per la sifilide. Loro comportamento ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 18, pag. 1400.

SALVO S.: « Sul grado di positività della reazione Wassermann ». Il Sangue, 1933, n. 8, pag. 3.

COLOMBO F. e BOLOGNA A. (Istituto di Patologia Medica, Milano): Ricerche sulla sierodiagnosi della sifilide. – Nota II. Ipercolesterinemia e reazione di Wassermann ». Gazzetta Internazionale di Medicina e Chirurgia, 1933, n. 18, pag. 541.

FLORIO C. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Sierodiagnosi della sifilide ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 3, pag. 537.

TUCHTAN D. (Ospedale Civile, Fiume): « Sieroreazione Wassermann positiva in seguito ad iniezioni di preparati di Atophan ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 8, pag. 1395.

COLOMBO F. e BOLOGNA A. (Istituto di Patologia Medica, Milano): Ricerche sulla sierodiagnosi della sifilide. – Nota I. Sul comportamento dei sieri in assenza di antigene ». Gazzetta Internazionale di Medicina e Chirurgia, 1933, n. 17, pag. 509.

LEIGHEB V. (Clinica Dermosifilopatica, Genova): « A proposito delle modificazioni sierologiche osservate nei luetici sottoposti ad irradiazioni ultraviolette ». Il Dermosifilografo, 1933, n. 6, pag. 277.

FRANCHI F. (Clinica Dermosifilopatica, Torino): « La seconda reazione di chiarificazione di Meinicke (M.K.R. II) nella sierodiagnosi della sifilide ». Giornale di Medicina Militare, 1933, n. 9, pag. 768).

GUERRISI A. (Istituto di Patologia Chirurgica, Bari): « Sul comportamento della reazione Citochol negli operati e nei traumatizzati ». Giornale di Clinica Medica, 1933, n. 15, pag. 1443.

PARENTI P. (Clinica Medica, Firenze): « La Citochol reazione di Sachs e Witebsky nella diagnostica clinica medica della .lue. ». Rivista di Clinica Medica, 1933, n. 6, pag. 231.

FIORIO C. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): Ricerche sulla gonoreazione. – I. Notizie tecniche ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 4, pag. 793.

MORELLINI M. (Ospedale Maurizio Bufalini, Cesena): « La reazione di Wright per il micrococco di Bruce sul siero di sangue dei tubercolotici ». Riforma Medica, 1933, n. 45, pag. 1697.

MAUGERI S. (Clinica Medica, Parma): « La diagnosi sierologica della tubercolosi ». Giornale di Clinica Medica, 1933, n. 11, pag. 1051.

BERGONZINI M. (Istituto Sieroterapico Nazionale, Napoli): « Ulteriori ricerche sull'agglutinazione secondaria in sieri isoagglutinanti ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 4, pag. 528.

CANTANI F.: « Le agglutinine ed il fenomeno dell'agglutinazione ». Giornale italiano di malattie estoche e tropicali, 1933, n. 9, pagina 244.

COLAVECCHIO A. (R. Scuola di Ostetricia e Maternità, Trieste): « Sulla presenza di agglutinine nel lattante ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 8, pag. 1410.

MACCHIA E. (Istituto di Patologia Medica, Napoli): « Estratti acquosi di fegato per via parenterale e reazioni allergiche (potere agglutinante, indice fagocitario, tasso complementare) ». La Clinica Medica Italiana, 1933, n. 11, pag. 1059.

CASTELLI G. D. (Istituto d'Igiene, Padova): « Contributi allo studio dell'agglutinazione aspecifica. – I. L'agglutinazione acida combinata ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 10, pagina 771.

DONZELLI F. (Istituto di Patologia Generale, Palermo): « Influenza sulle agglutinine dell'avvelenamento da fumo di tabacco ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 5, pag. 1012.

IZAR G. e FAMULARI S. (Clinica Medica, Messina): « Sull'azione biologica delle onde corte. – Nota V. Azione sul potere agglutinante dei sieri in vitro ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 5, pag. 986.

IZAR G. e MORETTI P. (Clinica Medica, Messina): « Sull'azione biologica delle onde corte. – Nota VIII. Azione sulla formazione delle agglutinine e delle precipitine ». Riforma Medica, 1933, n. 47, pag. 1771.

PERACINO M. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Il potere battericida del sangue in rapporto alle anestesie ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 5, pag. 974.

VELIGOGNA A. (Clinica per le Malattie Professionali, Torino): « L'azione della calciocianamide sulla produzione di emolisine specifiche ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 5, pag. 1048.

DONZELLI F. (Istituto di Patologia Generale, Palermo): « Contributo allo studio dell'emolisi specifica ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 5, pag. 999.

FERRANTI F. (Istituto di Patologia Medica, Firenze): « Sulla possibilità di separare dal siero il complemento mediante adsorbimento ed eluzione successiva ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 8, pag. 1508.

BROTZU G. e NUSSBAECHER E. (Istituto di Igiene, Modena): « Ricerche sul complemento nel sangue dei colombi ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 8, pag. 1435.

IZAR G. e FAMULARI S. (Clinica Medica, Messina): « Sull'azione biologica delle onde corte. – Nota VI. Azione delle onde corte sul valore complementare del siero di cavia ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 5, pag. 989.

PRISTER B. (Ospedale Regina Elena, Trieste): « Sul potere antigene del parenchima corneale ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 8, pag. 1407.

TECHNIQUE BACTERIOLOGIQUE

PIOLI O. (Clinica Medica Veterinaria, Milano): « Il metodo di Petragnani per la colorazione rapida dei corpi di Negri ». Profilassi, 1933, n. 7, pag. 228.

MORI N. (Istituto di Microbiologia, Portici): « A proposito del mio metodo di colorazione rapidissima, a freddo, del bacillo tubercolare ». Rivista di Patologia e Clinica della Tubercolosi, 1933, n. 11, pag. 1038.

ROSSI P. (Clinica Medica Veterinaria, Milano): « Il metodo di Ch. Auguste per la colorazione rapida del bacillo tubercolare e delle sue granulazioni ». Profilassi, 1933, n. 7, pag. 234.

DE CESARE G. (Istituto d'Igiene, Piqa): « Terreno di Petragnani originale e modificato ». Giornale di Medicina Militare, 1933, n. 10 p. 847.

BESTA B. (Istituto Benito Mussolini, Roma): « La semina su terreno di cultura del sangue proveniente da emottisi ». Giornale di Tisiologia, 1933, n. 3, pag. 182.

STANGANELLI P. (Sanatorio S. Maria della Vita, Napoli): « Valore dell'emocultura di Loewenstein nella tubercolosi polmonare ». Rinascenza Medica, 1933, n. 19, pag. 446.

ZAPPIA M. (Istituto d'Igiene, Napoli): « La bacillemia tubercolare studiata con il metodo di Loewenstein. – Nota II. La bacillemia dei pneumotoracizzati ». Giornale di Tisiologia, 1933, n. 8, pag. 178.

ROSSETTI C. (Laboratorio Micrografico Provinciale, Brescia): « Ricerche sulla bacillemia tubercolare con la metodica di Loewenstein ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 209.

CERQUA S. (Ospedale Umberto I, Cairo): « Tentativi di coltura del bacillo di Koch dal sangue di ammalata di tubercolosi chirurgica ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI., n. 5, pag. 1036.

FAVIA N. e DI FAUSTO M. (Istituto d'Igiene, Roma): « Contributo alla emocultura del bacillo di Koch secondo la tecnica di Loewenstein ». Il Policlinico, senz. medica, 1933, n. 10, pag. 677.

TONIETTI F. e LUZZATTO FEGIZ G. (Istituto Benito Mussolini, Roma): « Sulla possibilità di rendere più sensibile la diagnosi di tubercolosi colla inoculazione in cavia ». Lotta contro la tubercolosi, 1933, n. 6, pag. 617.

GEDDA L. e PREVE F. (Clinica Medica, Torino): « La ricerca del bacillo di Koch con prelievo laringeo e il suo valore semeiologico ». Minerva Medica, 1933, n. 36, pag. 314.

DADDI G. e DI NATALE A. (Istituto Benito Mussolini, Roma): « Ricerca del bacillo bovino nella infezione tubercolare umana ». Lotta contro la tubercolosi, 1933, n. 8, pag. 841.

BETTUZZI E. (Ospedale Civile, Imola): « Su un nuovo metodo di arricchimento per la ricerca del bacillo di Koch nello sputo ». Gazzetta Medica Lombarda, 1933, n. 10, pag. 1.

BOTTACIN L. (Ospedale Sanatoriale dell'Istituto Nazionale Fascista della Previdenza Sociale, Galliera Veneta (Padova)). « Su di un metodo di arricchimento per la ricerca del bacillo di Koch nell'espettorato ». Tubercolosi, 1933, n. 10, pag. 330.

GORI P. (Laboratorio Micrografico Provinciale, Perugia): « Di una modificazione nella vetreria da usarsi per l'isolamento degli anaerobi in piastre triple ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 10, pag. 767.

PAGNINI U. (Istituto d'Igiene Veterinaria, Torino): « Sulla differenziazione delle brucelle con i terreni sintetici di L. Olitzki e J. Bromberg ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 4, pag. 734.

MENGANO G.: « La ricerca del *bacterium coli* nelle acque col terreno di Dominick e Lauter ». Gazzetta Internazionale di Medicina e Chirurgia, 1933, n. 1, pag. 5.

FARIOLI A. (R. Clinica Pediatrica, Bologna): « Contributo alla diagnosi batteriologica precoce della pertosse ». Bollettino della Società Italiana di Pediatria, 1933, n. 4-5, pag. 395.

PETRAGNANI G. e COSTANTI E. (Istituto di Igiene, Siena): « Sul particolare valore della fecola nella diagnostica batteriologica ». Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1933, n. 3, pag. 124.

D'ANTONA D. (Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano, Siena): « Terreno al ferro porfirizzato per la coltura dei batteri anaerobi in presenza di aria ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 273.

MASSA M. (Clinica Medica, Parma): « Dimostrazione batterioscopica de, sangue reso mezzo di cultura ». Giornale di Clinica Medica, 1933l n. 10, pag. 917.

RANIERI PELLIZZARI C. e NARDETTI E. (Clinica Ostetrico-Ginecologica, Padova): « Su di un nuovo terreno solido di cultura per batteriologia ». Diagnostica e Tecnica di Laboratorio, 1933, n. 5, pag. 389.

MAINO M. (Istituto Biochimico Italiano, Milano): « Su di un metodo di coltivazione e di conservazione del gonococco ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 6, pag. 1209.

FIORIO C. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Ricerche sulla coltivazione della *Neisseria gonorrhoeae* ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, n. 4, pag. 708.

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA

SEZIONE ITALIANA

BIBLIOGRAPHIE MICROBIOLOGIQUE ITALIENNE

1933

BACTÉRIOPHAGE

LEVI M. (R. Arcispedale di S. Maria Nuova, Firenze): « Il batteriofago nella cura delle affezioni acute da stafilococco ». Rivista Italiana di Terapia, 1933, n. 4, pag. 138.

CHIOFALO I. (Istituto d'Igiene, Messina): « Sul passaggio del batteriofago nelle urine dell'uomo e degli animali ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. X, n. 6, pag. 1160.

B. DU CHARBON ET DU CHOLÉRA

CALVANO U. (Ospedale D. Cotugno, Napoli): « Il colera sperimentale nel coniglio ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 264.

BIFULCO C. (Ospedale per le Malattie Contagiose, Napoli): « Patogenesi del colera asiatico. Nota II. Genesi dei portatori di vibrioni colerigeni ». Riforma Medica, 1933, n. 13, pag. 478.

PIOLI O.: « Sul meccanismo patogenetico dell'infezione carbonchiosa ». Profilassi, 1933, n. 5, pag. 169.

GORRIERI I. (Istituto d'Igiene, Firenze): « L'influenza del calcio e degli ossalati sul B. Anthracis ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 6, pag. 402.

BACTÉRIOLOGIE AGRAIRE ET INDUSTRIELLE

POLLARA S.: « Bacillus Bulgaricus ». Annali Ravasini, 1933, f. 2, pag. 37.

ZAVAGLI V. (Laboratorio Direzione Sanità Pubblica, Roma): « I germi del gruppo coli-aerogenes nel latte ». Annali d'Igiene, 1933, n. 1, pag. 1.

Gorrieri I. (Istituto d'Igiene, Firenze): « Contributo alla conoscenza della microflora propria del latte ». Annali d'Igiene, 1933, n. 4, pag. 257.

Bondioli M.: « Alcune ricerche sulla relazione fra acidità d'un siero e suo contenuto microbico ». Annali dell'Istituto Sperimentale di Caseificio di Lodi, 1933, f. 5-6, pag. 179.

Giuffrida G. (Istituto d'Igiene, Torino): « Impianti di deodorazione applicati all'industria della maturazione dei formaggi gorgonzola ». Igiene Moderna, 1933, n. 6, pag. 207.

Selli S.: « Note e considerazioni sul *Graphium ulmi* ». Romagna Agricola e Zootecnica, 1933, n. 1, pag. 13.

Solaroli V.: « Ricerche intorno al *Graphium ulmi* ». Romagna Agricola e Zootecnica, 1933, n. 2, pag. 33.

Masera E. (R. Stazione Bacologica Sperimentale di Padova): « Osservazioni sulla *Fersa* del gelso ». Annali di Tecnica Agraria, 1933, f. II, pag. 178.

Castelli T. (R. Istituto Superiore Agrario di Perugia): « Ricerche sulla diffusione degli Schizomiceti aerobi degradatori della cellulosa nei terreni italiani ». Annali di Tecnica Agraria, 1933, f. III, pag. 246.

Sacchi R. (R. Istituto Superiore Agrario di Perugia): « Ricerche sulla vaccinazione del baco da seta nella lotta contro il *Giallume* ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 9, pag. 679.

Masera E. (R. Stazione Bacologica Sperimentale di Padova): « Il *Bacterium prodigiosum* L ed N nella patologia del baco da seta ». Annali di Tecnica Agraria, 1933, f. III, pag. 262.

Del Giudice E.: « Sull'eredità del giallume del baco da seta ». L'Agricoltura Razionale, 1933, n. 3, pag. 79.

B. DE KOCH ET TUBERCULOSE

Bergonzini M. (Istituto Sieroterapico Nazionale, Napoli): « Sul ciclo evolutivo del bacillo tubercolare ». Annali d'Igiene, 1933, n. 9, pagina 642.

Tramontano V. (Ospedali Riuniti, Napoli): » Sul potere patogeno di alcuni bacilli derivanti dall'ultravirus tubercolare ». Pathologica, 1933, n. 504, pag. 677.

Verdina C. (Istituto Climatico C. R. I., Eremo di Lanzo): « Indagini sulla batteriemia tubercolare nel corso del pneumotorace terapeutico ». Rivista di Patologia e Clinica della Tubercolosi, 1933, n. 9, pag. 791.

LA TERZA E. (Istituto d'Igiene, Napoli): « Tubercolosi e sieri antitubercolari ». Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1933, n. 3-4, vol. II, pag. 513.

SAVAGNONE L. (Dispensario Antitubercolare « Banco di Sicilia », Palermo): « Tubercolosi umana di origine bovina ». Cultura Medica Moderna, 1933, n. 7, pag. 257.

PUTZOLU F. (Istituto di Anatomia Patologica, Cagliari): « Sull'acidoresistenza del bacillo tubercolare e leproso ». Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1933, n. 3-4, vol. II, pag. 534.

CAMPANA R. (Istituto d'Igiene della Facoltà Medica Veterinaria, Milano): « I granuli di Schrön-Mircoli-Much nella tubercolosi bovina «. Clinica Veterinaria, 1933, n. 9, pag. 681.

DEL FAVERO E.: « Sulla tubercolosi sperimentale nel cane e suo differente esito in clima non tropicale e tropicale ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 6, pag. 418.

BUGLIARI G. B. (Ospedale Militare, Padova): « Influenza del trattamento con succhi embrionari sulle lesioni tubercolari sperimentali ». Giornale di Medicina Militare, 1933, n. 3, pag. 153.

PUNTONI V. e FAVIA N. (Istituto di Batteriologia, Roma): « *Bacillus tubercolophilus*, n. s. Un bacillo capace di associazione stabile col micobatterio della tubercolosi ». Annali d'Igiene, 1933, n. 8, pag. 549.

ÉPIDÉMIOLOGIE - PROPHYLAXIE - DÉSINFECTION

DECHIGI M. (Istituto d'Igiene, Firenze): « Sulla valutazione epidemiologica di tipo della *eberthella typhi* in un episodio da febbre tifoide ». L'Igiene Moderna, 1933, n. 7, pag. 241.

ARA F. (Istituto d'Igiene, Modena): « Ulteriori ricerche sull'importanza della mosca nella diffusione della febbre tifoide ». Igiene Moderna, 1933, n. 9, pag. 327.

ROSSETTI C. (Laboratorio Micrografico Provinciale, Brescia): « Ricerche epidemiologiche sulla febbre tifoide ». Igiene Moderna, 1933, n. 10, pag. 349.

PISU I. (Laboratorio Eterografico Provinciale, Chieti): « Su una recente epidemia idrica di tifo ». Igiene Moderna, 1933, n. 11, pag. 397.

MANGHISI F. (Istituto d'Igiene, Bari): « Saggi comparativi su metodi italiani per il controllo batteriologico dell'acqua ». Bollettino ed Atti dell'Accademia Pugliese di Scienze, 1933, n. 2, pag. 104.

DECHIGI M. (Istituto d'Igiene, Firenze): « La diagnosi batteriologica in un episodio di avvelenamento da carni insaccate ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 7, pag. 288.

PALOTTI C. (Istituto d'Igiene, Modena): « La determinazione dello stato di incipiente putrefazione delle carni bovine fresche ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 7, pag. 303.

ORI A. (Ufficio d'Igiene, Venezia): « Un episodio di peste bubbonica a Venezia ». Igiene Moderna, 1933, n. 8, pag. 273.

MALADIES ÉXANTHÉMATIQUES

GUERRICCHIO A. (Ospedale Vittorio Emanuele III, Matera): « La febbre esantematica mediterranea in Lucania ». Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 30, pag. 1170.

MAZZOLANI D. A.: « La febbre esantematica in Tripolitania ». Il Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 24, pag. 928.

GAVAZZI N. (RR. Spedali Riuniti, Pistoia): « I primi casi di febbre esantematica mediterranea osservati a Pistoia ». Rinascenza Medica, 1933, n. 21, pag. 493.

BONCINELLI U. (Istituto di Patologia Generale, Roma): « Presenza di rickettsie in focolai infiammatori sottocutanei provocati nelle cavie e nei ratti bianchi col virus della febbre esantematica. ». Lo Sperimentale, 1933, n. 3-4, pag. 343.

— (Istituto di Patologia Generale, Roma): « Forme inapparenti della febbre esantematica mediterranea ». Lo Sperimentale, 1933, n. 3-4, pag. 337.

MARTIRI A.: « Un caso di dermotifo estivo benigno non contagioso in Firenze ». Rivista di Clinica Medica, 1933, n. 3, pag. 63.

NARDONI F. (Ospedale Arimondi, Agordat): « La scarlattina ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 7, pag. 414.

REVELLI U. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Ricerche sulla eziologia della scarlattina ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 3, pag. 385.

ACCORDINI G. (Istituto Provinciale Maternità ed Infanzia, Udine): « Morbillo ed immunizzazione ». Clinica Pediatrica, 1933, n. 7, pag. 572.

ZANNINI W. (Ospedale Civile, Leno): « Virus varicello-zonatoso? ». Bollettino della Società Medico-Chirurgica Breciana, 1933, n. 5, pag. 253.

GUGLIELMINI T.: « La *Quinta malattia* ». La Pediatria Pratica, 1933, n. 8, pag. 261.

MALADIES INFECTIEUSES DU BÉTAIL

TORNAR F.: « Un flagello dell'industria armentaria. La distomosi ». Rivista di Zootecnia, 1933, n. 8, pag. 345.

VITALE A. (Istituto Siero Vaccinogeno dell'Eritrea): « Peste bovina e piroplasmosi ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 9, pag. 579.

MONTRONI L. (Istituto di Anatomia Patologica Veterinaria, Bologna): « Broncoalveolite e plasmodi. Contributo allo studio della pneumatosi cistica linfogangliare dei bovini ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 9, pag. 365.

PENSO G. (Istituto di Parassitologia, Roma): « La calciocianamide nella profilassi delle Strogilosi del bestiame ». Clinica Veterinaria, 1933, n. 8, pag. 579.

DI BIAGIO V. (Civico Mattatoio, Pescara): « Contributo alla casistica della *Diarrea rossa dei bovini* ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 7, pag. 314.

RAVAGLIA F. (Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Tre Venezie, Padova): « Osservazioni sulla setticemia diplococcica dei vitelli. Un caso di localizzazione meningo-encefalica ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 6, pag. 241.

PACCHIONI G. e POLIZOIS A. (Clinica Medica Veterinaria, Bologna): « Sulla possibile diffusione del mal rossino per opera di animali non recettivi ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 9, pag. 374.

BIDONI C.: « Malattie parassitarie del nutria ». Rivista di Coniglicoltura, 1933, n. 1, pag. 8.

TASSINARI G. (Laboratorio di Terapia Sperimentale A. Bruschettini, Genova): « Due casi di pneumonite verminosa nel coniglio ». Profilassi, 1933, n. 7, pag. 235.

RAGIONIERI C.: « Contributo alla conoscenza e alla profilassi della corizza del coniglio ». Rivista di Coniglicultura, 1933, n. 6-7, pag. 16.

PALTRINIERI S. (Clinica Medica Veterinaria, Bologna): « Sul saprofitismo del batterio del colera aviario ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 8, pag. 1579.

MAZZARACCHIO V. (Clinica Medica Veterinaria, Bologna): « La corizza contagiosa dei polli. Ricerche sperimentali sulla etiologia ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 6, pag. 234.

MENZANI C. (Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Tre Venezie): « Osservazioni e ricerche su l'entero-epatite infettiva dei tacchini ». Clinica Veterinaria, 1933, n. 7, pag. 508.

MALADIES A VIRUS

OREFICE E. (Ospedale Civile, Vicenza): « Considerazioni su una epidemia di poliomielite ant. acuta a nord-est di Vicenza ». Bollettino della Società Italiana di Pediatria, 1933, n. 2, pag. 178.

ZINGALE G. (Ufficiale Sanitario, Cesarò): « Ancora sulla poliomielite anteriore acuta ». Medicina Nuova, 1933, n. 16, pag. 317.

CURRADO C. (Ospedale Infermi, Asti): « Ancora un caso di encefalite consecutiva alla vaccinazione Jenneriana ». Bollettino della Società Italiana di Pediatria, 1933, n. 2, pag. 252.

VIANELLO G. (Stazione Sperimentale per le Malattie Infettive del Bestiame, Milano): « Osservazioni e studi sull'afta epizootica ». La Clinica Veterinaria, 1933, n. 10, pag. 755.

BORDONARO F. (Clinica Oculistica, Pavia): « Ulteriori ricerche sperimentali sul tracoma ». Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia, 1933, n. 2, pag. 163.

BONCINELLI U. (Istituto di Patologia Generale, Roma): « La flora batterica dei tracomatosi di Roma ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 1, pag. 169.

PROTOZOOLOGIE ET MALADIES A PROTOZOAIRES

CASTRONUOVO G. (Ospedali Uniti, Napoli): « Verruca Peruviana e febbre d'Oroya. (Malattie di Carrion) ». Giornale Italiano di malattie esoriche e tropicali, 1933, n. 11, pag. 283.

TEDESCHI C.: « La Framboesia di Castellani «. Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 10, pag. 671.

BOGLIOLO L. (Istituto di Anatomia Patologica, Bari): « Lo stato attuale delle conoscenze sulla trasmissione delle Leishmaniosi ». Bollettino ed Atti dell'Accademia Pugliese di Scienze, 1933, n. 4-5-6, pag. 268.

BASERGA A. (Istituto di Clinica Medica, Catania): « Megacariociti e leishmanie ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 5, pag. 857.

TRUFFI M. (Clinica Dermosifilopatica, Padova): « Leishmaniosi cutanea ». Bollettino della Società Italiana di Pediatria, 1933, n. 2, pag. 188.

LIDDO S. (Istituto d'Igiene, Bari): « Decistamento delle amebe nel tubo digerente delle mosche ». Bollettino ed Atti dell'Accademia Pugliese di Scienze, 1933, n. 2, pag. 109.

TARRO E. (Istituto di Anatomia Patologica, Messina): « Amebiasi ed altre parassitosi intestinali. Ricerche parassitologiche ed anatomo-cliniche ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milnaese, 1933, n. 8, pag. 561.

PARONI G. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Amebiasi in Modena e provincia. Casi autoctoni e casi importanti ». Giornale italiano di malattie esotiche e tropicali, 1933, n. 9, pag. 227.

MILELLA A. (Clinica Medica, Bari): « L'amebiasi in Puglia ». Bollettino ed Atti dell'Accademia Pugliese di Scienze, 1933, n. 4-5-6, pag. 273.

MANGONI A.: « Forme poco comuni dell'amebiasi intestinale ». La Rivista Sanitaria, 1933, n. 10, pag. 365.

RONDORF R. (Istituto di Anatomia Patologica, Napoli): « Sulla bartonellosi ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 351.

COSTA A. (Istituto di Anatomia Patologica, Sassari): « Sulla produzione dell'anemia da Bartonella nel ratto gravido e sulla trasmissione della bartonellosi al feto ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 8, pag. 1618.

DE GASPERI F. (Istituto di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria, Perugia): « Leucocyrogregarina bovis ». Rivista di Malariologia, 1933, n. 2, pag. 363.

CORRADETTI A. (Stazione Sperimentale per la Lotta Antimalarica, Roma): « Sulla probabile natura protozoaria del *Bacillus krusei*, Laveran ». Annali d'Igiene, 1933, n. 8, pag. 565.

MONTESSORI P. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Protozoi ed elminti nelle feci del maiale in provincia di Modena ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 6, pag. 435.

CAIZZONE G. (Clinica Medica, Messina): « Lambliasi ». L'Osservatore Medico, 1933, n. 9, pag. 5.

SANGIORGI A. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Sulla presenza di plasmodi pigmentati negli uccelli ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 10, pag. 662.

SPIROCHÈTOSES

VENCO L. (Clinica Oculistica, Pavia): « Complicanze oculari in un caso di spirochetosi ittero-emorragica ». Bollettino di Oculistica, 1933, n. 7, pag. 705.

VANNUCCI F. (Clinica Medica, Parma): « Sulla spirochetosi ittero-emor-

ragica in provincia di Parma ». Giornale di Clinica Medica, 1933, n. XIV, pag. 1354.

MEDULLA C. (Ospedale Coloniale, Bengasi): « La febbre ricorrente del Nord Africa in Cirenaica ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 8, pag. 484.

FRANCHINI G. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Ancora sull'*Ornithodorus moubata* della Tripolitania ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 10, pag. 628.

POGGI I. (Istituto di Patologia Coloniale, Modena): « Spirochetosi respiratoria in un bambino di 4 anni ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 8, pag. 519.

B. TYPHIQUE, PARATYPHIQUES, B. COLI ET B. DYSENTÉRIQUE

GUIDETTI C.: « Il tifo addominale in Migiurtinia ». Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali, 1933, n. 1, pag. 42.

GUGLIELMINI T.: « Febbre tifoide nell'infanzia ». La Clinica Pediatrica, 1933, n. 6, pag. 202.

GIOVANARDI A. e MONDOLFO U. (Istituto d'Igiene, Bologna): « Ricerche sui bacilli tifici e paratifici isolati dai portatori ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 2, pag. 225.

BRUCIAFERRI A. (Istituto di Patologia Speciale Medica, Perugia): « Sull'encefalite da febbre tifoide ». La Diagnosi, 1933. n. CXXXIII, pag. 83.

FAMULARI S. (Clinica Medica, Messina): « Atipie sierologiche del B. di Eberth e loro importanza clinico-diagnostica ». Rivista di Clinica Medica, 1933, n. 7-8, pag. 289.

BONCINELLI U. (Istituto di Patologia Generale, Firenze): « A proposito di alcune esperienze sulla filtrabilità del bacillo del tifo coltivato in terreni albuminosi (terreni K) ». Lo Sperimentale, 1933, n. 3-4, pagina 353.

SANARELLI G. e ALESSANDRINI A. (Istituto d'Igiene, Roma): « Sull'evoluzione dell'ultravirus tifico nell'organismo animale ». Annali d'Igiene, 1933, n. 9, pag. 621.

SCIPPA G.: « Infezione delle vie urinarie da Bact. coli nell'infanzia ». La Medicina Italiana, 1933, n. 9, pag. 548.

PUGNANI E. (Istituto di Batteriologia e Immunologia, Torino): « Localizzazione elettiva ed infezione sperimentale da Bacterium coli ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, vol. XI, pag. 662, n. 4.

POLACCO A. (Istituto d'Igiene, Roma): « Un caso di tossinfezione alimentare da bacillo di Aertryck ». Annali di Medicina Navale e Coloniale, 1933, n. V-VI, pag. 292.

SANGIORGI G. (Istituto d'Igiene, Bari): « Contributo alla conoscenza delle dissenterie miste. (La *Coliameboblastocistosi*) ». Pathologica, 1933, n. 496, pag. 71.

CANTANI F. (Napoli): « Dissenteria bacillare ». Giornale Italiano di Malattie Esotiche e Tropicali, 1933, n. 10, pag. 259.

ACANFORA G. (R. Clinica delle Malattie Subtropicali e Tropicali, Roma): « Le lesioni anatomo-patologiche sperimentali del *bacillus ceylonensis A* (B. dysenteriae Castellani-Sonne) ». Riforma Medica, 1933, n. 23, pag. 863.

TOXINES ET ANTITOXINES

MICHELAZZI L. (Istituto di Patologia Generale, Pisa): « Sopra la ricomparsa di proprietà tossiche nella miscela satura tossina-antitossina difterica in seguito all'azione di sieri normali ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 7, pag. 495.

— (Istituto di Patologia Generale, Pisa): « Sopra la ricomparsa di proprietà tossiche nella miscela satura tossina-antitossina difterica in seguito all'azione di sieri normali ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 5, pag. 864.

CISLAGHI F. (Clinica Pediatrica, Milano): « Ricerche sperimentali sulla trasmissione transplacentare dell'antitossina difterica ». La Medicina Italiana, 1933, n. 7, pag. 387.

D'ANTONA D. e VALENSIN M. (Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano): « Sull'origine dell'antitossina difterica ». Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1933, n. 3, pag. 127.

CIARAFANTI E. (Istituto di Patologia Generale, Firenze).: « Influenza dell'uretano sulla velocità di assorbimento dell'antitossina difterica ». Lo Sperimentale, 1933, n. 3-4, pag. 471.

COCCHI C. (Clinica Pediatrica, Firenze): « Tossina difterica e lipoidi fosforati cerebrali ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 2, pag. 137.

DI LAURO E. (Istituto di Istologia e Fisiologia Generale, Napoli): « L'anatossina difterica è stabilmente atossica? ». Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1933, n. 40, pag. 1241.

PETRAGNANI G. (Istituto d'Igiene, Siena): « La flocculazione dell'anatossina e dell'anatubercolina con il fenolo ». Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1933, n. 3, pag. 147.

MARRI P. (Clinica Chirurgica, Siena): « Ricerche sull'immunità antitetanica. Nota II. Sul grado di reattività specifica all'anatossina tetanica di soggetti precedentemente inoculati con anatossina e siero antitetanico ». Pathologica, 1933, n. 504, pag. 729.

ZIBORDI D. (Clinica Medica Veterinaria, Torino): « Azione della tossina tetanica sul cuore ». Il Nuovo Ercolani, 1933, n. 2, pag. 21.

RUGGERINI G. (Istituto di Patologia Generale, Bologna): « Influenza dell'aggiunta di aminoacidi al terreno di cultura sopra lo sviluppo e la produzione di tossina del bacillo del tetano e del perfringens ». Biochimica e Terapia Sperimentale, 1933, n. 5, pag. 280.

UBERTINI B. (Stazione Sperimentale per le Malattie Infettive del Bestiame, Brescia): « A proposito di due focolai di tossi-infezione di origine carnea osservati di recente in provincia di Brescia ». Bollettino Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 5, pag. 363.

RIGANO-IRRERA e NICLOTTI G. (Istituto di Patologia Generale, Messina): « Il comportamento delle porossidasi dei leucociti in seguito ad introduzione endoperitoneale di tossine stafilococciche ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1933, n. 3, pag. 529.

PACCHIONI D. (Clinica Pediatrica, Genova): « Sull'importanza delle esotossine tubercolari ». Pathologica, 1933, n. 500, pag. 389.

VARIATIONS DES GERMES

CASTELLI G. D. (Istituto d'Igiene, Padova): « Fenomeni dissociativi del bacillo del tifo nei portatori ». Giornale di Medicina Militare, 1933, n. 4, pag. 248.

BUONOMINI G. (Istituto d'Igiene, Siena): « Il fenomeno delle variazioni studiato su 28 ceppi di B. Eberth-Gaffky ». Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1933, n. 3, pag. 149.

MASCHIO G. (Istituto d'Igiene, Padova): « Ricerche sulla fase *R* dei batteri paratifici ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 10, pag. 752.

BERIO G. (Ospedali Civili, Genova): « Variazioni del paratifo *B* ottenute mediante trattamento con siero specifico antitifico ». Annali dell'Istituto Maragliano, 1933, n. 2, pag. 206.

Seppilli A. e Denes G. (Istituto d'Igiene, Padova): « Contributi allo studio della fase *R* dei protofiti. - V. Fenomeni di dissociazione del bacterium coli nelle acque ». Annali d'Igiene, 1933, n. 9, pag. 634.

Daddi G. (Istituto d'Igiene, Siena): « Ricerche sulla variabilità del B. prodigioso ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 8, pag. 597.

Bergonzini M. e Polocks I. (Istituto Sieroterapico Nazionale, Napoli): « Sulla Pettenkoferizzazione spontanea del bacillo colerico e sulla cultura monocitogenetica di un granulo di Huppe ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 4, pag. 524.

Mazzetti G. (Istituto d'Igiene, Siena): « Degenerazione mucoide di un ceppo disociato di bacillo del carbonchio ». Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1933, n. 2, pag. 50.

VACCINATION ET VACCINOTHÉRAPIE

Fornario C.: « L'immunizzazione attiva curativa e preventiva nelle paralisi postdifteriche ». Atti e Memorie della Società Lombarda di Medicina, 1933, n. 11, pag. 633.

Bertarelli E. (Istituto d'Igiene, Pavia): « Le immunizzazioni attive colla anatossina difterica attraverso la prova epidemiologica ». Rendiconti del R. Istituto Lombardo di Scienze e Lettere, 1933, n. 1-5, pag. 131.

Politi S. (Ufficiale Sanitario S. Cono - Catania): « L'anatossina Ramon nella terapia delle paralisi postdifteriche ». Rivista Sanitaria Siciliana, 1933, n. 19, pag. 1474.

Verpeaux Gabbi D. (Blefotrofio, Parma): « La vaccinazione antidifterica nel Blefotrofio di Parma ». Bollettino della Società Italiana di Pediatria, 1933, n. 4-5, pag. 431.

Rossetti C. (Laboratorio Micrografico Provinciale, Brescia): « Vaccinazioni antidifteriche con unica iniezione di anatossina ». Bollettino della Società Medico-Chirurgica Bresciana, 1933, n. 5, pag. 270.

Ragazzi C. A. (Ufficio d'Igiene, Milano): « Contributo allo studio della vaccinazione antidifterica ». Omnia Medica, 1933, n. 1, pag. 7.

Tosi G. e De Mitri (Ufficio d'Igiene, Busto Arsizio): « Un triennio di vaccinazione antidifterica nella popolazione infantile ». Il Policlinico, sez. pratica, 1933, n. 40, pag. 1573.

Marcialis I. (Clinica Pediatrica, Sassari): « Il problema della vaccinoprofilassi antidifterica. Ricerche sul comportamento della reazione

di Schick e della reazione di Rômer ». Studi Sassaresi, 1933, n. 5, pag. 517.

SALVIOLI G. (Clinica Pediatrica, Siena): « Prime prove di vaccinazione del lattante con l'anatubercolina del Petragnani ». Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1933, n. 3, pag. 118.

GABBI G. (Blefotrofio, Parma): « Contributo alla vaccinazione di Calmette sul neonato ». Bollettino della Società Italiana di Pediatria, 1933, n. 4-5, pag. 425.

MORI N. (Istituto di Microbiologia, Portici): « L'isopatinoterapia nel farcino criptococcico degli equini ». Profilassi, 1933, n. 10, pag. 349.

— (Istituto di Microbiologia, Portici): « Le isopatine nelle applicazioni terapeutiche e profilattiche ». La Rivista Sanitaria, 1933, n. 11, pag. 393.

CHIANESE R.: « Osservazioni sul vaccino antipiogeno polivalente I.S.M. nelle infezioni piogene ». Terapia, 1933, n. 173, pag. 324.

DE SANCTIS MONALDI T. (Istituto di Semeiotica Medica, Roma): « Batteriemie transitorie da *streptococco vidirans*. Autovaccinoterapia ». Riforma Medica, 1933, n. 30, pag. 1127.

PUJATTI D. (Istituto d'Igiene, Genova): « Recettività per il vaccino antivaioloso ». Igiene Moderna, 1933, n. 7, pag. 256.

CISI C. (Ospedale Civile, Sampierdarena): « Intorno ai danni e alla tecnica della vaccinazione antivaiolosa ». Annali dell'Istituto Maragliano, 1933, n. 2, pag. 157.

ARISI F. (R. Clinica Pediatrica, Parma): « Sul metodo intracutaneo del Trambusti di vaccinazione jenneriana ». Bollettino della Società Italiana di Pediatria, 1933, n. 4-5, pag. 418.

— (Clinica Pediatrica, Parma): « Sul metodo di vaccinazione jenneriana intracutanea ». La Clinica Pediatrica, 1933, n. 9, pag. 732.

BENTIVOGLIO G. C. (Clinica Pediatrica, Sassari): « Contributo alla terapia della pertosse ». Bollettino della Società Italiana di Pediatria, 1933, n. 4-5, pag. 480.

MENSI E. (Ospedalino Koelliker, Torino): « La vaccinoterapia della pertosse ». Clinica e Igiene Infantile, 1933, n. 6, pag. 290.

CIABATTI F.: « L'antivirus nella pratica ginecologica veterinaria ». Il Nuovo Ercolani, 1933, n. 13, pag. 250.

OTTOLENGHI D., GIOVANARDI A. e MASSA F. (Istituto d'Igiene, Bologna): « Sulla vaccinazione antitifica con dose unica ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 6, pag. 1221.

NERI F. (Istituto d'Igiene, Firenze): « Questioni attuali di profilassi immunitaria ». Gazzetta Sanitaria, 1933, n. 4, pag. 1.

SÉROTHÉRAPIE

Pontano T. (Clinica delle Malattie Infettive e Contagiose, Roma): « Norme per l'associazione siero-anatossina nella profilassi della difterite ». Annali d'Igiene, 1933, n. 5, pag. 329.

Carloni G. (Clinica Pediatrica, Cagliari): « Considerazioni e ricerche sulla efficacia profilattica e curativa del siero antidifterico ». Atti della Società fra i cultori delle Scienze mediche e naturali in Cagliari, 1933, n. 4, pag. 139.

Solito M. (Ufficiale Sanitario, Zoppola): « Sieroterapia antidifterica ». La Pediatria Pratica, 1933, n. 7, pag. 233.

Comba C. (Clinica Pediatrica, Firenze): « La sieroterapia antidifterica nella Clinica Pediatrica di Firenze negli anni 1894-1932 ». Rivista di Clinica Pediatrica, 1933, n. 9, pag. 1025.

Pellegrini A. (Ospedale Mellini, Chiari): « Sieroterapia delle peritoniti acute ». Bollettino della Società Medico-Chirurgica Bresciana, 1933, n. 3, pag. 99.

Di Giovine G. (Ospedali Riuniti, Napoli): « Nuovi contributi alla sieroterapia antiscarlattinosa ». Terapia, 1933, n. 171, pag. 257.

Stefancich L. (Ospedale Regina Elena, Trieste): « Osservazioni fatte nel trattamento di alcuni casi di tetano ». Terapia, 1933, n. 169, p. 209.

Sgroj G. (Ospedale Faccanoni, Sarnico): « Ascesso gangrenoso del polmone destro, guarito con arsenobenzoli e sieri antigangrenosi ». Terapia, 1933, n. 169, pag. 204.

Battistini A. « La sierovaccinoterapia contro la peste suina ». La Nuova Veterinaria, 1933, n. 7, pag. 316.

Conti G. (Laboratorio Batteriologico Veterinario Militare): « L'impiego del Tryumblau nella pratica della siero-vaccinazione contro la peste bovina ». Clinica Veterinaria, 1933, n. 8, pag. 592.

Finzi G. (Clinica Medica Veterinaria, Milano): « Sulle proprietà del siero di sangue e del siero di latte degli animali iperimmunizzati contro la tubercolosi ». Profilassi, 1933, n. 8, pag. 253.

Vasile B. (Clinica Pediatrica, Palermo): « Studio dei caratteri biologici dei meningococchi isolati in Palermo. Considerazioni sulla sieroterapia antimeningococcica ». Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1933, n. 5, pag. 340.

Costanzi F. e Rinaldi A. (Clinica Medica, Perugia): « Ricerche sulla

possibilità di ottenere un siero anti-neuroipofisario ». La Diagnosi, 1933, n. CXXXIV, pag. 99.

PERRONE L.: « Se alla sieroterapia possa, talvolta, seguire l'insorgere di una desquamazione scarlattiniforme ». Terapia, 1933, n. 173, pag. 321.

SANG ET GROUPES SANGUINS

GEDDA L. (Clinica Medica, Torino): « Il valore clinico dell'isoagglutinazione ». Minerva Medica, 1933, n. 12, pag. 453.

TENEFF S. (Clinica Chirurgica, Torino): « Sulla patogenesi di alcuni disturbi della trasfusione di sangue e stimolazione specifica degli isoagglutinogeni ». Il Sangoe, 1933, n. 7, pag. 3.

PENNACCHIETTI M. (Ospedale Cottolengo, Torino): « Sulla presenza di isoemolisine nel liquido cefalo-rachidiano ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 5, pag. 782.

PULCHER C. e BIANCALANA L. (Istituto di Patologia Generale, Torino): « L'aumento del potere isoagglutinante del siero studiato in rapporto alla carica elettrica dei globuli rossi agglutinanti ». Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 1933, n. 6, pag. 1143.